

**BIOCHEMISCHE UND NEUROENDOKRINOLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN
BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN**

Ernst Dirk Bremer

1979

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

BIOCHEMISCHE UND NEUROENDOKRINOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Dirk Bremer

aus

Bottrop

Jahr

1 9 7 8

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 4. 1979



Herrn Prof. Dr. Norbert Matussek danke ich für
die Überlassung des Themas und die freundliche
Unterstützung



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	6
1. Katecholamin - Stoffwechsel im zentralen Nervensystem	8
1.1. Definition	8
1.2. Kurze Darstellung der topographischen Anordnung der Katecholamin-enthaltenen Neurone des zentralen Nervensystems	8
Topographie der Noradrenalin-enthaltenen Neurone	9
Topographie der Dopamin-enthaltenen Neurone	10
1.3. Katecholamin-Stoffwechsel	13
1.3.1. Biosynthese	13
1.3.2. Katecholamin-Abbau	16
Enzymatischer Abbau	16
Biologischer Abbau	18
1.4. Regulation des Katecholamin-Stoffwechsels	20
2. Serotonin-Stoffwechsel im zentralen Nervensystem	23
2.1. Definition	23
2.2. Kurze Darstellung der topographischen Anordnung der Serotonin-enthaltenen Neurone des zentralen Nervensystems	23
2.3. Serotonin-Stoffwechsel	24
Biosynthese	24

Serotonin-Abbau	24
2.4. Serotonin und sein physiologisch aktives Derivat Melatonin	26
2.5. Regulation des Serotonin-Stoffwechsels	28
3. Die Katecholamin-Hypothese	29
3.1. Definition und Erläuterung	29
3.2. Befunde zur Katecholamin-Hypothese	31
3.2.1. Post-mortem-Studien	31
3.2.2. Liquor-Untersuchungen	31
3.2.3. Urin-Untersuchungen	34
3.2.4. Studien mit Antidepressiva	37
3.2.5. Studien mit Katecholamin-Vorstufen	38
3.2.6. Studien mit Katecholamin-Synthesehemmern	39
3.2.7. Monoaminoxidase (MAO) und Catechol-O- Methyltransferase (COMT)	39
3.2.8. Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH)	40
3.3. Diskussion	43
4. Die Serotonin-Hypothese	49
4.1. Definition und Erläuterung	49
4.2. Befunde zur Serotonin-Hypothese	49
4.2.1. Post-mortem-Studien	49
4.2.2. Liquor-Untersuchungen	50
4.2.3. Blut- bzw. Urinuntersuchungen	51
4.2.4. Studien mit Antidepressiva	51

	Seite
4.2.5. Studien mit Serotonin-Synthesehemmern	52
4.2.6. Studien mit Serotonin-Vorstufen	52
4.2.7. Monoaminoxidase (MAO)	55
4.3. Diskussion	55
5. Die Phenyläthylamin-Hypothese	61
5.1. Definition und Erläuterung	61
5.2. Stoffwechsel	62
5.3. Befunde zur Phenyläthylamin-Hypothese	62
5.4. Diskussion	64
6. Die Acetylcholin-Hypothese	66
6.1. Definition und Erläuterung	66
6.2. Stoffwechsel des Acetylcholin	66
6.3. Befunde zur Acetylcholin-Hypothese	68
6.4. Diskussion	70
7. Die Rezeptor-Hypothese der endogenen Depression	73
7.1. Definition und Erläuterung	73
7.2. Charakterisierung des postsynaptischen Rezeptors	73
7.3. Befunde zur Rezeptor-Hypothese	74
7.4. Diskussion	77
8. Neuroendokrinologisch-klinische Untersuchungen zur endogenen Depression	82
8.1. Einleitung	82

	Seite
8.2. Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- rinden-System (HHN)	83
8.2.1. Regulation	83
8.2.2. Studien zum Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-System (HHN)	85
8.2.3. Diskussion	89
8.3. Das Hypothalamus-Hypophysen-Wachstums- hormon-System (HHW)	91
8.3.1. Regulation	91
8.3.2. Studien zum Hypothalamus-Hypophysen- Wachstumshormon-System	94
8.3.3. Diskussion	97
8.4. Das Hypothalamus-Hypophysen-Schild- drüsen-System (HHS)	101
8.4.1. Regulation	101
8.4.2. Studien zum Hypothalamus-Hypophysen- Schilddrüsen-System (HHS)	101
8.4.3. Diskussion	103
8.5. Das Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden- System (HHG)	105
8.5.1. Regulation	105
8.5.2. Befunde zum Hypothalamus-Hypophysen- Gonaden-System (HHG)	106
8.5.3. Diskussion	107
8.6. Weitere neuroendokrinologische Studien	108
8.6.1. Melatonin	108

	Seite
8.6.2. Releasing Factor des Melanozyten- Stimulierenden Hormons	109
8.6.3. Parathormon	110
8.6.4. Prostaglandin F	110
Zusammenfassung	111
Literaturverzeichnis	118
Lebenslauf	162

EINLEITUNG

Depressionen gehören der allgemeinen Erfahrung nach zu den häufigsten affektiven Störungen.

Heutzutage scheint vieles für eine relativ klare Unterscheidung von "neurotischer oder reaktiver" und "endogener" Depression zu sprechen, wobei bei der letzteren noch bipolare Verläufe (abwechselnd manische und depressive Phasen) und unipolare Verläufe (depressive Phasen) differenziert werden. Dennoch bestehen viele Probleme bei der Klassifizierung affektiver Störungen, auf die in der zusammenfassenden Arbeit des ANNA-MONIKA-Preisträgers 1978 Sir Martin Roth näher eingegangen wird.

In den 50er Jahren ergaben klinische Untersuchungen, daß bei der Behandlung von Hypertonikern mit Reserpin bei einigen Patienten Symptome auftraten, die dem klinischen Bild der endogenen Depression zum Verwechseln ähnelten. Durch sorgfältige tierexperimentelle Studien konnte gezeigt werden, daß Reserpin die Entleerung der biogenen Amine aus den Nervenendigungen bewirkt. Auch die Entdeckung des Schweizers Kuhn bezüglich der antidepressiven Wirkung des Dibenzazepinderivates Imipramin und der antidepressiven Wirkung des Monoaminoxidase-Hemmers Iproniazid (eigentlich als Tuberkulostatikum verwendet) durch Crane und Kline entfachte das breite Interesse der biologischen Psychiatrie an der Erforschung des Zusammenhangs zwischen der Wirkung dieser Medikamente und der vermuteten somatischen Grundlage der endogenen Depression.

In den 60er Jahren führte dies zur Formulierung der sogenannten Katecholamin- bzw. Serotonin-Hypothese der endogenen Depression.

In den letzten Jahren hat sich eine Fülle biochemisch-klinischer Forschungsergebnisse zu diesem Problemkreis ergeben. Durch die großen Fortschritte in der neuroendokrinen Forschung wurde diese Forschungsrichtung auch für die Untersuchung der vermuteten biochemischen Grundlagen der endogenen Depression immer interessanter.

Die Einführung radioimmunologischer Bestimmungsmethoden und bestimmter Stimulationstests ergab neue und erfolgversprechende Ausgangspunkte für die Untersuchung der an affektiven Störungen beteiligten Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems.

In der vorliegenden Arbeit sollen anhand der wissenschaftlichen Literatur die jüngsten Forschungsergebnisse der biochemisch-neuroendokrinen Untersuchungen bei depressiven Patienten zusammengestellt werden.

1. Katecholamin - Stoffwechsel im zentralen Nervensystem

1.1. Definition

Unter Katecholaminen versteht man allgemein Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht, die einen Katechol-Ring (d.h. einen Phenolring mit zwei benachbarten Hydroxylgruppen) und eine Aminogruppe besitzen. Der Begriff "Katecholamine" wird hauptsächlich auf das Dihydroxyphenyläthylamin (Dopamin) und seine Stoffwechselprodukte Noradrenalin und Adrenalin angewendet (316).

1.2. Kurze Darstellung der topographischen Anordnung der Katecholamin-enthaltenen Neurone des zentralen Nervensystems

Mit Hilfe der histochemischen Fluoreszenzmethode, bei der es unter Einwirkung von Formaldehyd zur Kondensation der Katecholamine und Serotonin in Gehirnschnitten und damit zur Bildung von stark fluoreszierenden Isoquinolinen kommt, und unter Verwendung von Substanzen, die die Gewebespiegel der zu untersuchenden Substanzen anheben (z.B. Monoaminoxidase-Hemmern) ließen sich die topographische Anordnung der Zellkörper und der Verlauf der Monoamine-enthaltenen Neurone feststellen (3, 299). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind vor allem Dopamin, Noradrenalin und Serotonin von besonderem Interesse.

Topographie der Noradrenalin-enhaltenen Neurone

Anhäufungen von Noradrenalin - (NA) - enthaltenen Zellkörpern lassen sich im Mittelhirn, der Pons und der Medulla oblongata, hauptsächlich aber in der Formatio reticularis, also derjenigen in der Pars dorsalis pontis gelegenen langen Zellgruppe, die sich nach kranial - ventral und kaudal fortsetzt, nachweisen. Im Locus coeruleus (die in der Seitenwand des vierten Ventrikels gelegene gestreckte, bläuliche Zellgruppe) konnte ebenfalls eine ausgeprägte Anhäufung von NA-enhaltenen Zellkörpern festgestellt werden (284). Von den in der Medulla oblongata gelegenen Zellkörpern gehen NA-Bahnen aus, die im Funiculus anterior (das vordere Leitungsbündel des Rückenmarks) und im ventralen Teil des lateralen Funiculus (das seitliche Leitungsbündel des Rückenmarks) verlaufen und in den Vorderhörnern enden. Ein weiteres System verläuft im dorsalen Teil des lateralen Funiculus und endet in den seitlichen sympathischen Säulen und dem Hinterhorn.

Bei den aufsteigenden NA-Bahnen gibt es zwei Hauptsysteme:
das ventrale und
das aus dem Locus coeruleus entspringende
Nervenfasersystem.

Vom ventralen System, das im unteren Hirnstamm entspringt und zum Teil durch das mittlere Vorderhirnbündel verläuft, werden vor allem der Hypothalamus und einige limbische Strukturen innerviert. Aus dem Locus coeruleus gehen NA-Nervenbahnen hervor, die besonders in der Hippocampus-Region und dem zerebralen und zerebellaren Cortex enden (299).

So ist es zu erklären, daß diskrete Läsionen des Locus coeruleus, die mit einer Verminderung des Noradrenalin-Gehaltes des zerebralen Cortex einhergehen, keinen Einfluß auf den NA-Gehalt im Hypothalamus haben (281).

Topographie der Dopamin-enhaltenen Neurone

Nach UNGERSTEDT (299) gibt es drei Dopamin - (DA) - enthaltene Nervenbahnsysteme:

1. Ein nigrostriatales DA-System (das also von der Substantia nigra bis ins Striatum reicht),
2. ein mesolimbisches DA-System (das das Mesencephalon mit dem limbischen System verbindet) und
3. das tubero-infundibuläre DA-System.

Das nigro-striatale DA-System entspringt in der Zona compacta der Substantia nigra und endet im Corpus striatum (Putamen, Nucleus caudatus). Läsionen dieser Verbindung bewirken eine Dopaminverarmung des Corpus striatum, was das Symptombild der Parkinson'schen Krankheit hervorruft.

Das meso-limbische DA-System geht hervor aus einem Bereich des Mesencephalon in der Nähe des Nucleus interpeduncularis (im Boden der Fossa interpeduncularis gelegener Kern) und tritt in Verbindung mit dem limbischen System (u.a. das Corpus amygdaloideum, eine vor dem Unterhorn gelegene Kerngruppe).

Das tubero-infundibuläre DA-System hat seinen Ursprung in dem Nucleus arcuatus (eine Zellgruppe vor dem Mittelhirnabschnitt der Pyramidenbahn) und dem Nucleus paraventricularis im Hypothalamus und endet in der Nähe des Hypophysen-

kapillarplexus, was die Einwirkung von Dopamin auf die Freisetzung von hypothalamischen Releasing-Faktoren wahrscheinlich macht (284).

Neuere Arbeiten (153, 297) zeigen, daß es neben der bekannten Noradrenalin-Innervation des Neo-Cortex auch eine Dopamin-Innervation des Neo-Cortex gibt, und zwar stellt diese eine Verbindung zwischen dem Mesencephalon und vor allem den zingulären und frontalen Bezirken des Cortex her (siehe Abb. 1).

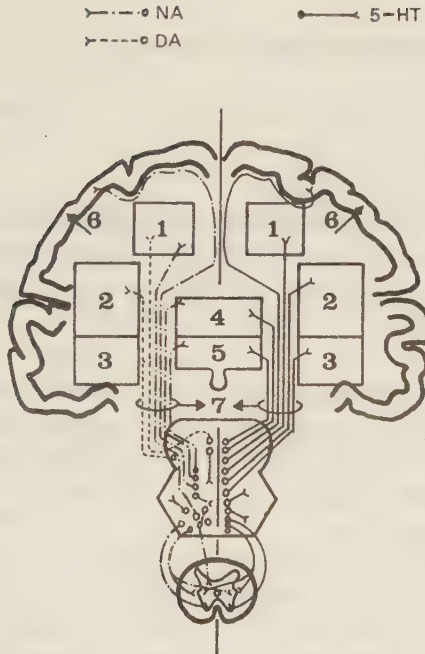


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der wichtigsten Monoamin enthaltenen Neuronensysteme des zentralen Nervensystems

(nach ANDEN, N. E. et al., Ascending Monoamine Neurons to the Telencephalon and Diencephalon, Acta physiol. scand., 67 : 323, 1966)

NA : Noradrenalin, DA : Dopamin, 5-HT : Serotonin,

1 : Limbisches Vorderhirn, 2 : Neo - Striatum,

3 : Paleo - Striatum, 4 : Thalamus,

5 : Hypothalamus, 6 : Neocortex, 7 : Mittleres

Vorderhirnbündel

1.3. Katecholamin-Stoffwechsel

1.3.1. Biosynthese

Ausgangspunkt für die Synthese der Katecholamine stellt die Aminosäure Tyrosin dar. Diese Aminosäure wird aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin in der Leber gebildet (40).

Zur Bildung von Noradrenalin und Adrenalin aus Tyrosin (siehe Abb. 2) sind nun drei bzw. vier Enzyme notwendig:

1. die Tyrosin-Hydroxylase,
2. die DOPA-Decarboxylase,
3. die Dopamin-beta-Hydroxylase,
4. die Phenyläthanol-N-Methyl-Transferase.

Ad 1: Die Tyrosin-Hydroxylase, die als Cofaktoren Tetrahydropteridin und Fe^{++} benötigt und im Gehirn vor allem im Gehirnstamm vorkommt, katalysiert die Umwandlung von Tyrosin in das 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA).

Die Tyrosin-Hydroxylase ist eines der bedeutendsten Enzyme der Katecholaminsynthese. Ihre Aktivität wird u.a. durch Endprodukthemmung sowie durch dopaminempfindliche Rezeptoren gesteuert (151, 152, 159).

Ad 2: Die DOPA-Decarboxylase (oder auch aromatische Aminosäuren-Decarboxylase genannt, da sie auch die Decarboxylierung von 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin katalysiert, also ein relativ unspezifisches Enzym darstellt) bewirkt die Bildung von

3,4-Dihydroxyphenyl-äthylamin (Dopamin) aus DOPA (69, 134).

Als Cofaktor dient bei dieser Reaktion Pyridoxalphosphat (40).

Ad 3: Die Dopamin-beta-Hydroxylase katalysiert die Hydroxylierungsreaktion am beta-C-Atom des Dopamins und bewirkt dadurch die Bildung von Noradrenalin; Ascorbinsäure und Sauerstoff werden als Cofaktoren benötigt (97, 316).

Einige Substanzen können eine vermehrte Aktivität der Dopamin-beta-Hydroxylase bewirken (172, 199). Eine solche Aktivitätsvermehrung ist auch durch vermehrtes Kalium und durch Streßeinwirkung möglich (146, 188).

Weiterhin ist die Enzymaktivität von der Einwirkung von endogenen Inhibitoren abhängig (200). Mit einiger Berechtigung darf man wohl annehmen, daß in den Dopaminreichen Kerngebieten die Dopamin-beta-Hydroxylase wohl nur eine geringe Bedeutung hat (281).

Ad 4: Die Phenyläthanol-N-Methyl-Transferase (PNMT) überträgt die Methyl-Gruppe des als Cofaktor dienenden S-Adenosylmethionins auf das Stickstoffatom des Noradrenalins. Da dieses Enzym zwar in hoher Konzentration im Nebennierenmark, aber nur in geringem Maße im Gehirn vorkommt (11), dürfte das Adrenalin, das durch diese Reaktion gebildet wird, wohl nur von untergeordneter Bedeutung für den Katecholamin-Stoffwechsel des zentralen Nervensystems sein, obwohl neuere Arbeiten (113) von zentralen Adrenalin-enthaltenen Neuronen in dem perifornicalen Bereich und im dorso-medialen Hypothalamus berichten.

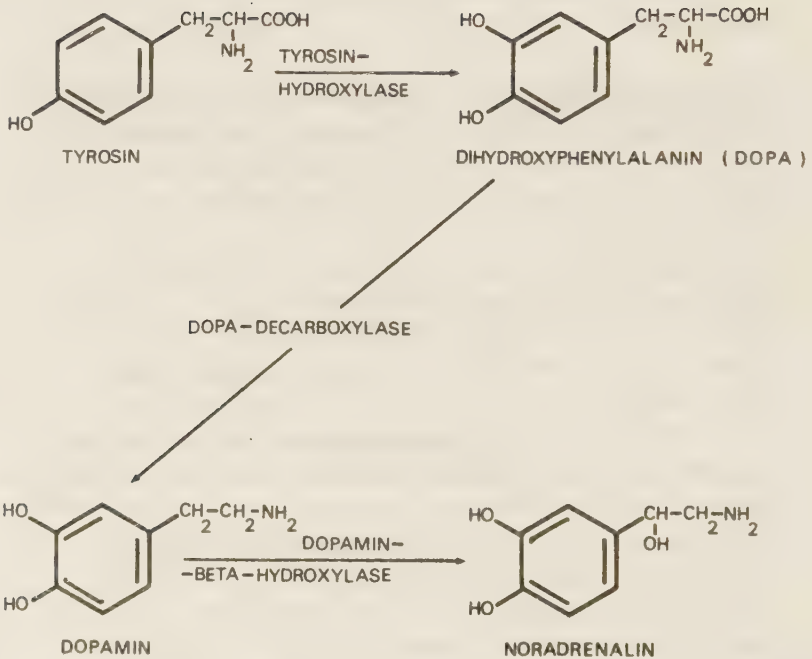


Abb. 2: Schema der Katecholaminsynthese

(SNYDER, S. H., Catecholamines, Serotonin, and Histamine, in Siegel, G. J., Albers, R. W., Katzman, R., Agranoff, B. W., (eds.), Basic Neurochemistry, Second Edition, Little, Brown and Co., Boston, 1976, p. 206)

1.3.2. Katecholamin-Abbau

Enzymatischer Abbau:

Der enzymatische Abbau des Noradrenalins wird hauptsächlich durch zwei Enzyme katalysiert:

Der Monoaminoxydase und
der Catechol-O-Methyl-Transferase.

Das Enzym Monoaminoxydase (MAO) bewirkt die oxydative Desaminierung von Noradrenalin und Dopamin in die entsprechenden Aldehyde, die anschließend durch die Enzyme Aldehyd-Dehydrogenase bzw. Aldehyd-Oxydase in die den Aldehyden zugehörigen Alkohole bzw. Säuren umgewandelt werden (284).

Wie die Katechole 3,4-Dihydroxymandelsäure, 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure, Ascorbinsäure usw. werden auch Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und DOPA durch die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) unter Mitwirkung von S-Adenosylmethionin hauptsächlich in der Meta-Position methyliert (13) (siehe auch Abb. 3).

Der Hauptwirkungsort der MAO stellt die äußere Membran der Mitochondrien dar, die sich in den präsynaptischen Nervenendigungen befinden. Dort kann das Noradrenalin, das aus den synaptischen Vesikeln ins Zytoplasma entweicht, abgebaut werden (12). Dagegen scheint die COMT im Bereich des synaptischen Spaltes die dorthin abgegebenen Katecholamine, die nicht durch den Wiederaufnahmemechanismus wieder entfernt werden (siehe unten), abzubauen (12).

Die auf diese Art und Weise entstehenden Endprodukte sind das 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglykol (MHPG) und die 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (Vanillinmandelsäure, VMS).

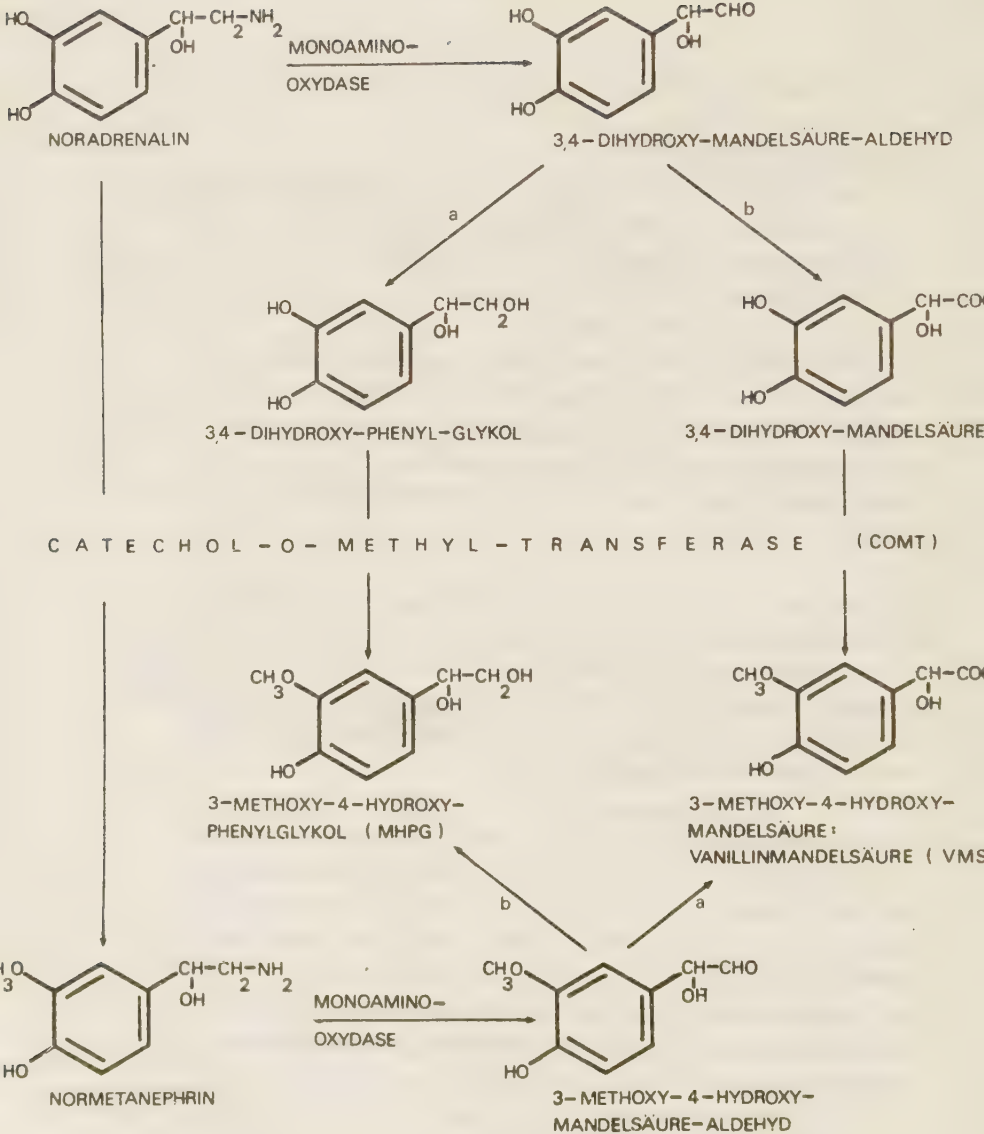


Abb. 3: Katecholaminabbau, a = Aldehyddehydrogenase, b = Aldehydoxydase

(nach SNYDER, S. H., Catecholamines, Serotonin, and Histamine, in Siegel, G. J., Albers, R. W., Katzman, R. Agranoff, B. W., (eds.), Basic Neurochemistry, Second Edition, Little, Brown and Co., Boston, 1976, p. 208)

Aufgrund unterschiedlicher Enzymmuster im Gehirn und in der Peripherie wird Noradrenalin im ZNS nicht zu VMS, sondern zu MHPG abgebaut (263, 312).

MHPG wird schließlich an Sulfate konjugiert, abtransportiert und über den Urin ausgeschieden (13, 160, 263, 270).

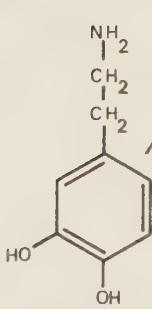
Dopamin wird in einer Noradrenalin analogen Weise abgebaut (100) (siehe Abb. 3 u. 4).

Biologischer Abbau:

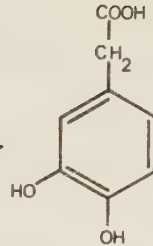
Im Gegensatz zum Acetylcholin, von dem man weiß, daß es hauptsächlich enzymatisch abgebaut wird, werden die in den synaptischen Spalt freigesetzten Katecholamine zum größten Teil dadurch biologisch inaktiviert, daß sie wieder in den präsynaptischen Teil aufgenommen werden ("reuptake") (12, 13, 135). Man nimmt an, daß dieser Aufnahme-mechanismus nach Art eines Carrier-Transport-Modells vor sich geht, das von einer vorher bestehenden ausreichenden Konzentrationsdifferenz des intra- und extrazellulären Natriums abhängig ist (129). Das so wieder in die Zelle aufgenommene Noradrenalin erfährt erneute Speicherung oder unterliegt dem intrazellulären enzymatischen Abbau.

Während die Dopamin-Neurone sowohl Dopamin als auch DL- und L-Noradrenalin aufnehmen (dies konnte für den Bereich des Nucleus caudatus nachgewiesen werden), nehmen die Noradrenalin-Neurone nur das schon normalerweise im Körper vorkommende L-Noradrenalin auf (70).

NORADRENALIN

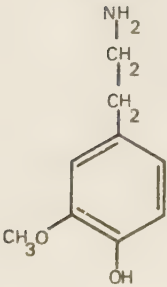


DIHYDROXYPHENYLÄTHYLAMIN (DOPAMIN)

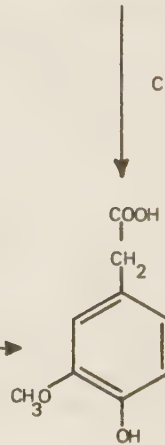


3,4 - DIHYDROXYPHENYESSIGSÄURE (DOPAC)

COMT



3-METHOXY-4-HYDROXY-PHENYL-
ÄTHYLAMIN



HOMOVANILLINSÄURE (HVS)

Abb. 4: Abbau des Dopamin (nach GANONG, Medizinische
Physiologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1971, S. 237)

MAO : Monoaminoxidase

COMT: Catechol-O-methyltransferase

1.4. Regulation des Katecholamin-Stoffwechsels

In den katecholaminergen Nervenendigungen sind die Katecholamine in mindestens zwei verschiedenen Vesikel-Typen gespeichert, die sich morphologisch unterscheiden: Kleine granulierte Vesikel von 300 - 600 Ångström Durchmesser und große granulierte Vesikel von 600 - 1500 Ångström Durchmesser (85, 86, 105).

Funktionell gesehen befinden sich die Katecholamine anscheinend in zwei verschiedenen Speichern, in dem einen stehen sie sofort zur Freisetzung zur Verfügung, in dem anderen erst bei weiterem Bedarf (185, 190, 306). Aus den Vesikeln werden die Katecholamine schließlich durch Nervenimpulse in den synaptischen Spalt abgegeben (85, 86, 316).

Die Arbeiten von AXELROD, STJÄRNE, STARKE u.a. (13, 286, 288) zeigen, daß es zwei Kontrollsysteme nach Art eines "Feedback"-Mechanismus gibt, die die Katecholaminfreisetzung am synaptischen Spalt kontrollieren. Diese Freisetzung kann sowohl peripher wie auch zentral durch alpha-adreno-Rezeptoren moduliert werden, wobei diese Rezeptoren vermutlich präjunktional, d. h. im präsynaptischen Teil, lokalisiert sein dürften. Das in den synaptischen Spalt freigesetzte Noradrenalin reagiert außer mit den Rezeptoren des postsynaptischen Teils auch mit den erwähnten alpha-adreno-Rezeptoren, die wiederum die weitere Freisetzung von weiterem Noradrenalin hemmen. Das eine "Feedback"-System bewirkt über Prostaglandine vom Typ E (Substanzen, die sich von der Arachidonsäure ableiten und vielfältige Wirkungen im biologischen Organismus haben (40)) -

dieses System ist also von den Prostaglandinen abhängig - eine weitere Freisetzung, das andere System ist davon unabhängig. Die alpha-adreno-Rezeptoren reagieren sowohl auf hohe wie auch auf niedrige Noradrenalin-Konzentrationen. Exogene sympathomimetische Substanzen imitieren den Effekt von Noradrenalin, während alpha-adrenolytische Substanzen diese Rezeptoren blockieren und die durch den "Feedback"-Mechanismus hervorgerufene Hemmung unterbrechen (siehe auch Abb. 5).

Die vielfältige Beeinflussung des Katecholaminstoffwechsels durch Streß-Stimuli ist schon seit längerem bekannt (276). Durch Streßeinwirkung kommt es beim Menschen zum Anstieg von Adrenalin, Noradrenalin, Histamin und zum Abfall von Serotonin im Blut (300). Teilweise dürfte dies durch Enzym-induktion der Tyrosin-Hydroxylase, durch ACTH (113, 156), zyklischem AMP, Kalium (113) und Histamin (205) erreicht werden, wohingegen Calcium und Noradrenalin eine hemmende Wirkung auf die Tyrosin-Hydroxylase-Aktivität haben (113, 286, 288, 316). Auch die Aktivität der Dopamin-beta-Hydroxylase wird durch Streß, Aktivität der adrenergen Drüsen und ACTH erhöht (113, 156, 276). Weiterhin ergaben Untersuchungen über das Verhältnis von zentraler cholinerg und adrenerger Neurotransmitter-Aktivität, daß es wohl einen Balancezustand zwischen diesen beiden Systemen gibt, der auch in der Ätiologie der affektiven Erkrankungen eine Rolle spielen dürfte (137, 145).

Trotz einer Vielzahl von interessanten Ergebnissen scheinen noch weitere Untersuchungen angezeigt, um die komplexen Zusammenhänge der Katecholamin-Regulation zu erhellen.

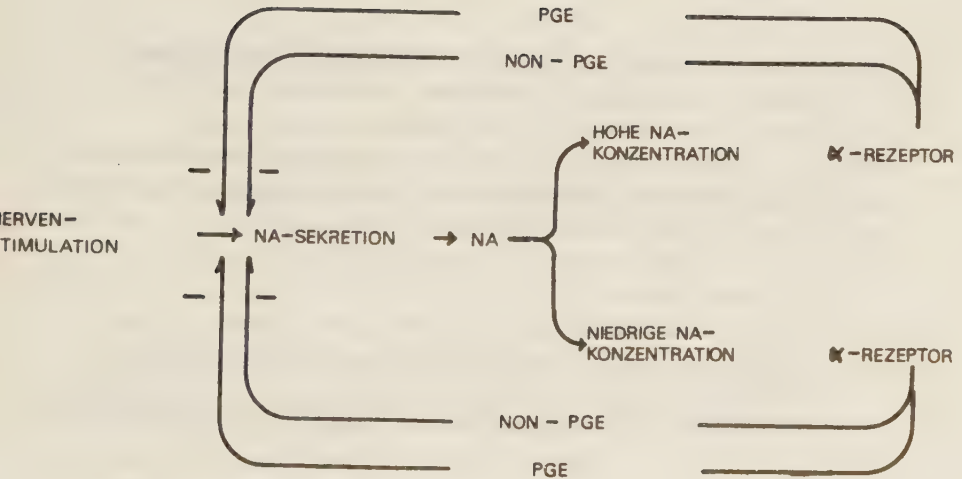


Abb. 5: Hypothetisches Modell der lokalen Prostaglandin E (PGE) abhängigen bzw. Prostaglandin E unabhängigen (NON-PGE) Feedback-Kontrolle der Noradrenalinfreisetzung in den sympathischen Nervenendigungen (modifiziert nach STJÄRNE, L., Mechanisms of Catecholamine Secretion, in 'Frontiers in Catecholamine Research, Pergamon Press, 1973, p. 495)

2. Serotonin-Stoffwechsel im zentralen Nervensystem

2.1. Definition

Serotonin ist einer der bedeutendsten Vertreter der Indolalkylamine (Verbindungen aus einem Indol-Ring und einem Alkylamin) (227) und kommt vor allem im menschlichen Körper in hohen Konzentrationen im zentralen Nervensystem, der Schleimhaut des Darmtrakts und in den Thrombozyten und Mastzellen des Blutes vor (40).

2.2. Kurze Darstellung der topographischen Anordnung der Serotonin-enthaltenen Neurone des zentralen Nervensystems

Der aufsteigende Teil des serotoninergeren Nervensystems nimmt seinen Ausgang von einer Kerngruppe, den sogenannten Nuclei raphe im Mittelhirn und verläuft hauptsächlich im medialen Vorderhirnbündel, wobei sich ein medialer Teil, der das Septum und das Cingulum versorgt, und ein lateraler Teil unterscheiden lassen, der vom Hypothalamus das Corpus amygdaloideum innerviert (3, 299). Von der Medulla oblongata aus verlaufen die Bahnen des absteigenden serotoninergeren Systems im vorderen Teil des seitlichen Funiculus und im mittleren Teil des vorderen Funiculus und erreichen das Vorderhorn. Das Hinterhorn wird von Ausläufern des hinteren Teiles des seitlichen Funiculus erreicht, diese Fasern versorgen auch die seitlichen sympathischen

Säulen (299). Außerdem findet man im Corpus pineale (aus dem Zwischenhirn entstandene, über der Vierhügelplatte gelegene Zirbeldrüse) hohe Serotonin-Konzentrationen (227) (siehe Abb. 1).

2.3. Serotonin-Stoffwechsel

Biosynthese:

Die Biosynthese des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) geht von der essentiellen Aminosäure Tryptophan aus (40, 227, 284). Diese wird durch das Enzym Tryptophan-Hydroxylase (Hydroxylierung am 5. C-Atom) zu 5-Hydroxytryptophan umgewandelt. Anschließend erfolgt eine Decarboxylierung durch die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase (sie besitzt die gleiche Substratbevorzugung wie die DOPA-Decarboxylase (227, 284) und benötigt Pyridoxalphosphat als Co-Faktor. Hierdurch entsteht das 5-Hydroxytryptamin (Serotonin, 5 - HT).

Bei der Serotonin-Synthese stellt die Tryptophan-Hydroxylase das geschwindigkeitsbestimmende Enzym dar (170).

Die Tryptophan-Konzentration im Neuron hängt hauptsächlich von dem Plasmaspiegel des Tryptophans und von der Aktivität des Transportsystems in die Zelle ab (79, 89) (siehe Abb. 6).

Serotonin-Abbau:

Durch oxydative Desaminierung wird der überwiegende Teil des Serotonins unter Einwirkung der Monoaminoxidase zu 5-Hydroxyindolacet-aldehyd umgewandelt. Diese Verbindung

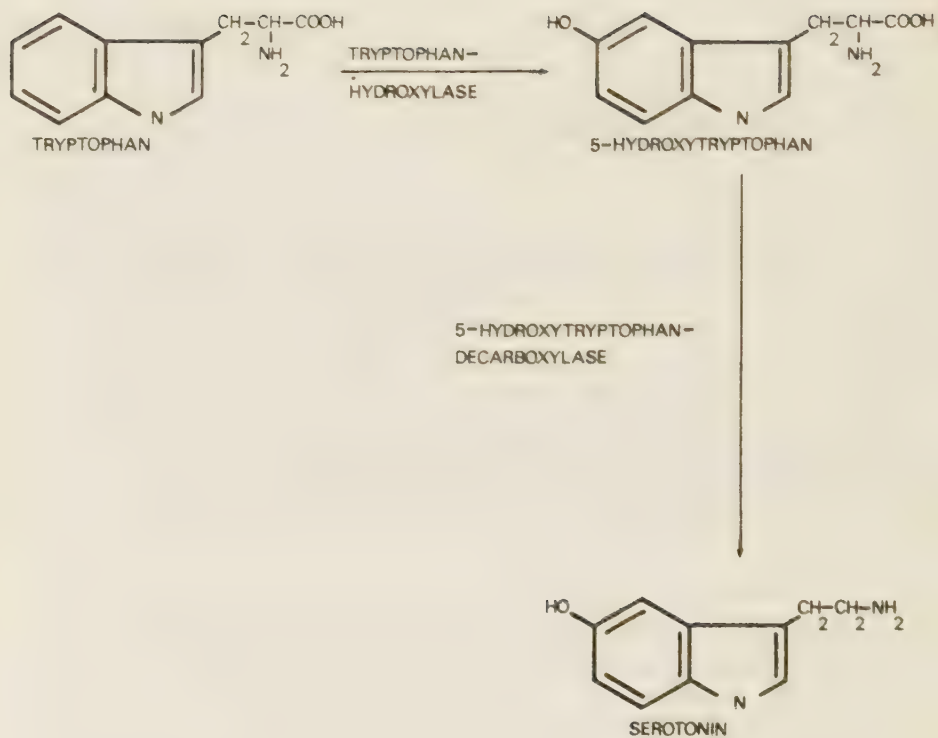


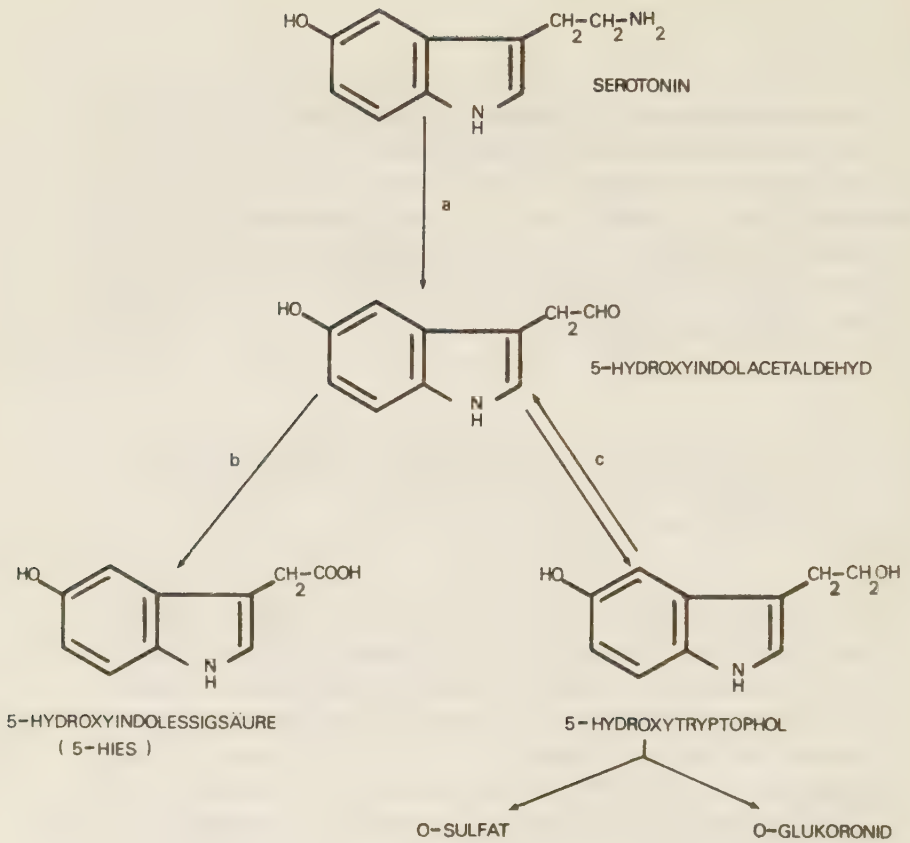
Abb. 6: Serotoninsynthese (modifiziert nach SNYDER, S. H., Catecholamines, Serotonin, and Histamine, in Siegel, G. J., Albers, R. W., Katzman, R., Agranoff, B. W., (eds.), Basic Neurochemistry, Second Edition, Little, Brown and Co., Boston, 1976, p. 212)

ist instabil und reagiert zum größten Teil mit einer Aldehyd-Dehydrogenase zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), das Hauptabbauprodukt des Serotonins. Der 5-Hydroxyindolacetaldehyd wird aber auch zu einem geringen Teil durch eine Alkohol-Dehydrogenase in 5-Hydroxytryptophol umgewandelt. Diese zu diesem Alkohol führende Reaktion ist reversibel. Der Alkohol selbst kann aber auch zu O-Sulfate oder O-Glukuronide abgebaut werden (227). (siehe Abb. 7).

2.4. Serotonin und sein physiologisch aktives Derivat Melatonin

In dem Corpus Pineale (die aus dem Zwischenhirn entstandene, über der Vierhügelplatte gelegene Zirbeldrüse) konnte ein besonderer Stoffwechselweg des Serotonins festgestellt werden. Und zwar wird dort das 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) durch Reaktion mit dem Enzym N-Acetyl-Transferase in das Acetylserotonin überführt. In einer weiteren Reaktion entsteht unter Mitwirkung der Hydroxyindol-O-Methyl-Transferase (HIOMT) das 5-Methoxy-N-Acetyl-Tryptamin (Melatonin) (227, 281). Nebenbei gibt es noch einen weiteren Stoffwechselweg, der vom 5-Hydroxyindolacetaldehyd ausgeht und über ein Zwischenprodukt und ebenfalls unter Mitwirkung der HIOMT bei dem 5-Methoxytryptophol endet (281).

Bekannt ist vom Melatonin, daß es generell hemmend auf die Gonaden wirkt (40) und neuere Arbeiten zeigen, daß es allgemein fördernd auf die Stimmung bei gesunden Versuchspersonen wirken soll, und es wird auch von einer



a : MAO

b : Aldehyd-dehydrogenase

c : Alkohol-dehydrogenase

Abb. 7: Serotoninabau (nach Van Praag, H. M., Indolamines and the Central Nervous System, Psychiat. Neurol. Neurochir. 73 : p. 11, 1970)

Besserung des Symptomenbildes bei Parkinson-Patienten berichtet (5). Weiterhin ist bekannt, daß die Melatonin-Synthese bzw. die Bildung von 5-Methoxytryptophol von der Einwirkung von Licht abhängt und zirkadianen Rhythmen unterliegt (227, 284). Diese Rhythmen werden durch am Tage und in der Nacht unterschiedliche Freisetzung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenendigungen hervorgerufen. Bei Nacht bewirkt ein Ansteigen der Noradrenalin-Freisetzungen die Stimulierung eines beta-Rezeptors, der über das Adenyl-Zyklase-System eine vermehrte Produktion der Serotonin-N-Acetyl-Transferase hervorruft. Hierdurch wird nun vermehrt Serotonin umgebaut zu N-Acetyl-Serotonin, welches wiederum durch die HIOMT zu Melatonin umgewandelt wird (14). Weiterhin sei erwähnt, daß Melatonin in der Lage ist, eine Abnahme der insulin-induzierten Wachstumshormon-(HGH)-Freisetzung zu bewirken, also serotoninerge bzw. Melatonin-Mechanismen bei der Regulation der HGH-Sekretion beteiligt sind (283).

2.5. Regulation des Serotonin-Stoffwechsels

Die Serotonin-Synthese ist abhängig von dem in der Zelle verfügbaren Tryptophan. Dieses hängt von den Konzentrationsänderungen an freiem Tryptophan im Plasma und/oder Veränderungen an freiem Tryptophan im Gehirn ab (89, 130). Der überwiegende Teil des Plasma-Tryptophans wird in der Leber über einen speziellen Stoffwechselweg zu Nicotinamid abgebaut, wobei das Enzym Tryptophan-Pyrrolase die Aufgabe übernimmt, den Indolring aufzubrechen (40). Im Verlauf dieses Stoffwechselweges entstehen einige Metabo-

lite (Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin und 3-Hydroxyanthranilsäure), die durch kompetitive Reaktion mit dem Tryptophan-Transportsystem die Serotonin-Synthese im Gehirn hemmen können (50).

Analog der Einwirkung von Streß-Stimuli auf die Katecholamin-Regulation bewirkt Streß eine vermehrte Serotonin-Freisetzung aus den entsprechenden Zellkörpern und deren Axone im ZNS. Es kommt zu einer streß-induzierten Steigerung der Tryptophan-Hydroxylase-Aktivität im Nucleus raphe (213). Auch Corticosteroide sind in der Lage, die Enzyme Tryptophan-Hydroxylase und die Tryptophan-Pyrrolase zu stimulieren (50).

Vor allem die Arbeiten von JOUVET (143, 144) haben gezeigt, daß das serotoninerge System über die Nuclei raphe für die synchronisierte (nicht paradoxe) Schlafphase verantwortlich ist. In entsprechender Weise kontrolliert das noradrenerge System über den Locus coeruleus die paradoxen (REM) Schlafphasen. So können physiologische Plasma-Tryptophan-Spiegel-Schwankungen wichtige viszerale Funktionen beeinflussen. In anderen Arbeiten wurden von der Tageszeit abhängige Schwankungen des Noradrenalin- und Serotoningehaltes des Gehirns berichtet (174).

3. Die Katecholamin-Hypothese

3.1. Definition und Erläuterung

ELVERETT und TOMAN wiesen als erste auf die mögliche Beziehung von Serotonin und Katecholaminen zur Depression

hin (88). Dies führte schließlich zur Formulierung der Katecholamin-Hypothese der affektiven Störungen, die besagt, daß bei der Depression ein funktioneller Mangel von Katecholaminen an funktionell wichtigen Stellen oder Rezeptoren vorliegt, wohingegen bei der Manie ein funktioneller Überschuß vorkommen soll.

Im wesentlichen waren es die Beobachtungen der depressionsauslösenden Wirkung des als Antihypertonikum dienende Rauwolfia-Alkaloids Reserpin, die ebenfalls depressionsauslösende Wirkung des alpha-Methyl-Dopa sowie die antidepressiven Wirkungen des Imipramins und des Monoaminoxydasehemmers Iproniazid, die zur Katecholamin-Hypothese führten.

In den vergangenen Jahren sind eine Vielzahl von Zusammenfassungen über die Katecholamin-Hypothese bzw. der Biogenen-Amin-Hypothese erschienen, von denen hier einige bedeutende erwähnt seien:

PRANGE, 1964, BUNNEY und DAVIS, 1965, SCHILDKRAUT, 1965, MATUSSEK, 1966, VAN PRAAG, 1967, SCHILDKRAUT und KETY, 1967, MATUSSEK, 1969, WHYBROW an MENDELS, 1969 a, COPPEN und SHAW, 1970, MATUSSEK, 1972, GOODWIN und SACK, 1973, AKISAL und Mc KINNEY, 1975, BALDESSARINI, 1975, MATUSSEK, 1975, MENDELS, STERN und FRAZER, 1976, SCHILDKRAUT et al. 1977.

Im folgenden sollen die wesentlichen Befunde dargestellt werden, die unter Anregung durch die Katecholamin-Hypothese erarbeitet wurden.

3.2. Befunde zur Katecholamin-Hypothese

3.2.1. Post-mortem-Studien

Da die im Zusammenhang mit der Katecholamin-Hypothese interessanten biochemischen Vorgänge im Gehirn direkten Untersuchungen nicht zugänglich sind, wurden zahlreiche Untersuchungen an Autopsiematerial durchgeführt, das von normalen Kontrollpersonen, die eines natürlichen Todes gestorben waren, und von solchen Personen stammte, die anhand der Anamnese als depressiv galten und an den Folgen eines Suizides verstarben. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Die vorliegenden Arbeiten zeigen keine einheitlichen Resultate und sind wegen der großen methodischen Schwierigkeiten auch nur sehr vorsichtig zu interpretieren (siehe Diskussion).

3.2.2. Liquor-Untersuchungen

Sobald es mit Hilfe der Gaschromatographie möglich wurde, das Hauptabbauprodukt des Noradrenalins im Gehirn, nämlich das MHPG, im Liquor nachzuweisen, wurde von mehreren Autoren versucht, die aufgrund der Katecholamin-Hypothese vermuteten Störungen durch Liquoruntersuchungen nachzuweisen.

Aus der zusammenfassenden Arbeit von GOODWIN und POST 1975 a geht hervor, daß in 2 von 3 Arbeiten bei depressiven Patienten keine Unterschiede der Liquor-MHPG-Spiegel im Vergleich zu denen der Kontrollpersonen festzustellen waren. Dagegen wies eine Arbeit einen signifikanten Mangel an MHPG im Liquor nach (Einzelheiten siehe Tabelle 2).

Tabelle 1. Amine und deren Metabolite in den Gehirnen von Selbstmördern (modifiziert nach GOODWIN, F. K. and POST, R. M.: Studies of Amine Metabolites in Affective Illness and in Schizophrenia: A Comparative Analysis, in Biology of the Major Psychoses, D. X. Freedman, Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. Vol. 54. Raven Press, New York, 1975, p. 300)

Studien	Anzahl der Gehirne	Gehirnareale	Ergebnisse	
SHAW et al. (274)	43 (11)	Unterer Hirnstamm	5-HT erniedrigt	
BOURNE et al. (37)	51 (23)	Unterer Hirnstamm	5-HT normal 5-HIES erniedrigt NA normal	
PARE et al. (215)	26 (15)	Unterer Hirnstamm	5-HT erniedrigt 5-HIES n. s. NA n. s. DA n. s.	1 3 3 1
LLOYD et al. (155)	10 (5)	a) oberer Hirnstamm b) unterer Hirnstamm	a) 5-HT erniedrigt 5-HIES normal b) 5-HT normal 5-HIES erhöht	
GOTTFRIES et al. (114)	15	Verschiedene Gehirnregionen	5-HT normal 5-HIES normal NA normal	
BIRKMAYER et al. (31)	4	Verschiedene Gehirnregionen	NA erniedrigt 5-HT erniedrigt DA erniedrigt	
BESKOW et al. (28)	85 (7)	Verschiedene Gehirnregionen	5-HIES n. s. HVS n. s. NA, DA, 5-HT, HVS n. s.	
NEUMAYER et al. (210)	16 (4)	Verschiedene Gehirnregionen	5-HT erniedrigt NA erniedrigt DA erniedrigt 5-HIES erniedrigt	
COCHRAN (63)	31 (10)	Verschiedene Gehirnregionen	5-HT n. s.	

Fortsetzung Tabelle 1

Studien	Anzahl der Gehirne	Gehirnareale	Ergebnisse
GROTE et al. (127)	30 (14)	Verschiedene Gehirn- regionen	COMT n. s. MAO n. s. TH n. s. DBH n. s.
ROBINS (240)	nicht angegeben	Verschiedene Gehirn- regionen	NA n. s. DA n. s. 5-HT n. s. TH n. s. DBH n. s. COMT n. s. MAO n. s.

Legende: COMT: Catechol-O-Methyltransferase

DA: Dopamin

DBH: Dopamin- β -Hydroxylase

5-HT: Serotonin

5-HIES: 5-Hydroxyindoleessigsäure

HVS: Homovanillinsäure

NA: Noradrenalin

n. s.: nicht signifikant

TH: Tyrosinhydroxylase

(): Anzahl der Gehirne von vermutlich
endogen depressiven Patienten

In weiteren Untersuchungen konnten einmal erhöhte Liquor-MHPG-Spiegel bei Manikern (278), ein andermal bei manisch-depressiven Patienten nur erniedrigte Werte festgestellt werden (290).

Das Hauptabbauprodukt des Dopamins im Gehirn ist die Homovanillinmandelsäure (HVS) (239). Die Untersuchungen des Liquors von depressiven Patienten ergaben überwiegend erniedrigte HVS-Spiegel, wohingegen die Ergebnisse bei manischen bzw. hypomanischen Patienten weniger klar sind (siehe Tabelle 2)

3.2.3. Urin-Untersuchungen

Wegen der großen Schwierigkeit, Abbauprodukte der biogenen Amine direkt im Gehirn zu bestimmen, wurden Untersuchungen des Urins auf diese Abbauprodukte durchgeführt. Dabei konzentrierte sich das Interesse auf das Hauptabbauprodukt des Noradrenalins, auf das MHPG (160, 164, 165, 263), wohingegen in der Peripherie VMS das NA - Hauptabbauprodukt darstellt. In verschiedenen Arbeiten wird der Anteil des MHPG's im Urin, der direkt aus dem Gehirn stammen soll, auf 25 - 60 % angegeben (63, 160, 161).

In den zahlreichen Untersuchungen wurden übereinstimmend höhere MHPG-Werte für manische oder hypomanische Patienten gefunden, niedrigere für unipolar depressive und noch niedrigere für bipolar bzw. schizoaffektive Patienten (21, 22, 29, 35, 60, 77, 120, 122, 125, 148, 162, 165, 167, 213, 222, 223, 267, 268, 269, 270, 271, 277, 290, 296). Weitere Literatur siehe zusammenfassende Arbeiten von GOODWIN und POST 1975, 1977, SCHILDKRAUT, J. J., 1977

Tabelle 2. Tabelle der Aminmetabolite in der Cerebrospinalflüssigkeit bei affektiven Störungen (modifiziert nach GOODWIN, F. K. and POST, R. M. Studies of Amine Metabolites in Affective Illness and in Schizophrenia: A Comparative Analysis in "Biology of the Major Psychoses", D. X. Freedman, Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. Vol. 54, Raven Press, New York, 1975, p. 307)

Studien	Kontrollpersonen		Depressive		Maniker	
	N	Mittelwert +/-Standard- abweichung	N	Mittelwert +/-Standard- abweichung	N	Mittelwert +/-Standard- abweichung
CSF-5-HIES (ng/ml)						
ASHCROFT (9)	21	19.1 ^{+4.4}	24	11.1 ^{+3.9}	4	18.7 ^{+5.4}
DENCKER (78)	34	30 (gemittelt)	14	10 (gemittelt)	6	10 (gemittelt)
FOTHERBY (96)	11	11.5-4.1	11	12.2-8.2		
			6	16.1-9.4		
COPPEN (66)	20	42.3 ⁺¹⁴	31	19.8 ^{+8.5}	18	19.7 ^{+6.8}
ROOS (243)	26	29 ⁺⁷	17	31 ⁺⁸	19	36 ⁺⁹
BOWERS (38)	18	43.5 ^{+16.8}	8	34.0 ^{+11.5}	8	42.0 ^{+10.3}
VAN PRAAG (228)	11	40 ⁺²⁴	14	17 ⁺¹⁷		
PAPESCHI (214)	10	28 ⁺³	12	22 ⁺²		
Mc LEOD (189)	12	32.6 ^{+11.4}	25	20.5 ^{+12.1}		
GOODWIN (116)	29	27.3 ^{+1.6}	85	25.5 ^{+1.3}	40	28.7 ^{+2.5}
ASBERG (7)			68	bimodale Verteilung		
CSF-HVS (ng/ml)						
ROOS (243)	7	44 ⁺³¹	6	29 ⁺⁷	7	41 ⁺²³
ROOS (244)	39	34 ⁺³	37	34 ⁺⁴	42	59 ⁺⁶
BOWERS (38)			8	22.7 ^{+14.1}	7	22.2 ^{+16.3}
PAPESCHI (214)	18	50 ⁺	17	19 ⁺⁴		

Fortsetzung Tabelle 2

Studien	Kontrollpersonen	Depressive	Maniker
VAN PRAAG (230)	12 42 ⁺¹⁶	20 39 ⁺¹⁶	
POST and GOODWIN (222)	28 22.4 ^{+2.4}	80 15.2 ^{+2.1}	40 25.7 ^{+4.3}
		MHPG (ng/ml)	
WILK (311)	24 16 ^{+4.2}	8 17.6 ^{+1.2}	11 31.6 ^{+5.8}
POST (221)	44 15.1 ^{+3.6}	55 10.2 ^{+2.4}	26 15.4 ^{+5.5}
SHAW (275)	13 10.8 ^{-2.8}	22 11.9 ^{+2.6}	

Bei Patienten, die auf eine Schlafentzugstherapie gut ansprechen, konnte auch ein signifikanter Anstieg von Noradrenalin und Vanillinmandelsäure festgestellt werden (181).

Bei den gleichen Patienten ergab die Bestimmung der MHPG-Ausscheidung vor und nach dem Schlafentzug keine signifikanten Veränderungen. Diejenigen Patienten, die eine erhöhte Syntheserate an Noradrenalin aufwiesen, zeigten aber ein besseres Ansprechen auf die Schlafentzugsbehandlung (187).

3.2.4. Studien mit Antidepressiva

Von den trizyklischen Antidepressiva weiß man, daß sie den Wiederaufnahmemechanismus für Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in die Zelle hemmen. Damit bewirken sie einen Anstieg der jeweiligen Transmitter-Konzentration im Bereich der Synapse und der Rezeptoren (48, dort auch weitere Literatur).

Bei den einzelnen trizyklischen Antidepressiva gibt es aber charakteristische Unterschiede, z. B. hemmen Nortriptilin, Protryptilin und Desimipramin vornehmlich die Wiederaufnahme von Noradrenalin; dagegen entwickeln Amitriptylin, Imipramin und Chlorimipramin ihre volle Wirkung gegen die Aufnahme von Serotonin (291). Für Nortriptilin konnte gezeigt werden, daß zu hohe oder zu niedrige Plasmaspiegel therapeutisch wenig wirksam sind (6). Weitere Untersuchungen ergaben, daß Patienten, die vor einer antidepressiven Therapie niedrige MHPG-Werte im Urin aufwiesen, auffallend gut auf Imipramin ansprachen und diejenigen,

die höhere MHPG-Werte im Urin aufwiesen, gut auf Amitryptilin ansprachen (20, 21, 163, 183).

In den letzten Jahren wurden neue antidepressiv wirkende Substanzen entwickelt, die sich u. a. in ihrer Struktur von den trizyklischen Antidepressiva unterscheiden, aber ebenfalls auf den zentralen Amin-Stoffwechsel einwirken. So wird die Noradrenalin-Aufnahme durch Maprolitin, Nomifensin, Tradozon, Vivalan gehemmt, der Katecholaminsatz durch Mianserin erhöht (186).

Nomifensin hemmt auch die Dopamin-Aufnahme (262).

3.2.5. Studien mit Katecholamin-Vorstufen

Da Noradrenalin die Gehirn-Blutsschranke nicht passieren kann, wurde versucht, mit Vorstufen des Noradrenalins, die ins Gehirn gelangen, die Katecholamin-Hypothese in klinischen Studien zu überprüfen.

Dazu wurden verschiedene Untersuchungen mit L-DOPA bei depressiven Patienten durchgeführt.

Faßt man die Ergebnisse dieser Arbeiten zusammen, so ist zu sagen, daß die Behandlung mit L-DOPA z. T. auch unter Anwendung von Decarboxylase-Hemmern vornehmlich zur Verbesserung der motorischen Aktivität bei retardiert depressiven Patienten geeignet erscheint (48, 50, 119, 177, 178, 179, 180, 193 , 314 dort auch weitere Literatur). Bei bipolaren Patienten waren durch L-DOPA hypomanische Phasen auslösbar (118).

3.2.6. Studien mit Katecholamin-Synthesehemmern

Untersuchungen mit Alpha-methyl-para-Tyrosin, einer Substanz, die die Synthese von Noradrenalin und Dopamin hemmt, konnten eine Abnahme der Urinausscheidung von Vanillinmandelsäure, MHPG und Dopamin bei manischen und depressiven Patienten nachweisen.

Hinsichtlich des psychopathologischen Befundes konnten sowohl keine Veränderungen wie Verschlechterung als auch Verbesserung festgestellt werden (42, 281).

Bei manischen Patienten bewirkte Fusarsäure, ein spezieller Inhibitor der Dopamin-beta-hydroxylase, die Abnahme von MHPG und den Anstieg von HVS (119, 260).

3.2.7. Monoaminoxydase (MAO) und Catechol-O-Methyltransferase (COMT)

Die Untersuchung der MAO-Aktivität in den roten Blutplättchen ergab bei bipolar-depressiven Patienten und auch bei deren Verwandten 1. Grades geringere Werte (150, 207). Weiterhin liegen Hinweise dafür vor, daß die MAO-Aktivität genetisch determiniert und vor allem bei Frauen erhöht ist und auch mit zunehmendem Alter ansteigt (211, 241).

Für die Catechol-O-Methyltransferase in den Erythrozyten zeigten Untersuchungen bei unipolar depressiven Patienten erniedrigte COMT-Werte (115), aber auch von erhöhten COMT-Werten bei Patienten mit primären affektiven Störungen wurde berichtet (107). In einer weiteren Arbeit zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen COMT-Werten und

Ansprechen auf Imipramin (72). Allerdings konnten andere Arbeiten keine veränderten COMT-Werte feststellen (81, 308).

3.2.8. Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH)

Neuere Untersuchungen von MELTZER et al. (64) zeigten, daß bei uni- und bipolaren Patienten die Aktivität des Enzyms Dopamin-beta-Hydroxylase erniedrigt war, und zwar signifikant erniedrigt für die unipolaren, weniger ausgeprägt für die bipolaren.

Diese erniedrigten DBH-Werte im Serum stiegen gewöhnlich auch nicht nach erfolgreicher Behandlung an. Möglicherweise stellen diese Patienten eine Untergruppe dar.

In der Arbeit von SACK und GOODWIN, 1974, wurde bei manischen Patienten durch einen speziellen Dopamin-beta-Hydroxylase-Hemmer (Fusarsäure) das zentrale Noradrenalin ohne Verminderung des Dopamins verringert. Es kam zu einer signifikanten Abnahme des MHPG und zu einem gleichzeitigen Anstieg von HVS. Dies bewirkte bei Patienten mit schwerer Manie eine Verstärkung der psychotischen Symptomatik.

In einer anderen Arbeit (172) wurde berichtet, daß in einer Patienten-Gruppe mit erhöhter DBH-Aktivität im Serum der Prozentsatz an schizophrenen und depressiven Patienten erhöht war.

(Weitere Hinweise für die Beteiligung biogener Amine an affektiven Störungen siehe die zusammenfassende Darstellung der Tabelle 3).

Tabelle 3. Hinweise für die Beteiligung von biogenen Aminen bei affektiven Störungen nach WIRZ-JUSTICE, A.: Theoretical and Therapeutic Potential of Indolamine Precursors. In: Neuropsychobiology 3, 52, 1977

Substanz bzw. Therapie	Tier-Studien: Effekt auf das Gehirn	Studien beim gesunden Menschen	Effekt bei unipolar bipolar depressiven Patienten	Maniker
	CA	IA		
Reserpin	↑	↑	bei entsprechend empfindlichen Patienten können Depressionen ausgelöst werden	antimanchisch
α-Methyl-p-tyrosin	↑	-	verstärkt die Depression	antimanchisch
Lithium	↑	↑	gering wirksam	antimanchisch
		(am synaptischen Spalt)	mäßig wirksam	antimanchisch
MAOH (Monoaminoxidase-Hemmer)	↑	↑	als prophylaktisches Antidepressivum fraglich	antimanchisch
Trizyklische Antidepressiva	↑	↑	antidepressiv selten wirksam	können Manien auslösen
		(an der Synapse)		
Amphetamin	↑		antidepressive Wirkung fraglich	
		kann Euphorie auslösen, bei Entzug Depression		
Cocain	↑	↑	antidepressive Wirkung fraglich	
		hebt die Stimmung		

Fortsetzung Tabelle 3

Substanz bzw. Therapie	Tier-Studien: Effekt auf das Gehirn	Studien beim ge- sunden Menschen	Effekt bei unipolar depressiven Patienten	Maniker
	CA	IA		
d-Phenylalanin	↑		antidepressive Wirkung fraglich	
L-DOPA	↑ (wirkt wie fal- scher Trans- mitter)	(↓)	gelegentlich wirksam	nicht wirk- sam löst Manien aus
L-Tryptophan	-	↑	gelegentlich wirksam	antimanisch
L-5-HTP	(↓)	↑	gelegentlich wirksam	?
TRH (Thyreotropin- releasing-hormone)	↑	-	gelegentlich wirksam	?
Schlafentzug	↑	↑	häufig wirk- sam	selten wirk- sam kann Manien auflösen

Legende: CA: Katecholamine
 IA: Indolamine
 ↑: erhöht
 ↓: erniedrigt

3.3. Diskussion

Die Vergleichbarkeit der zahlreichen Untersuchungen zur Katecholamin-Hypothese der endogenen Depression steht und fällt mit der Genauigkeit der gestellten Diagnose.

Wenn man die Diagnose "manisch-depressiv" stellt, sollte man nach dem Vorschlag von PERRIS, 1974, auch wirklich manische und depressive Phasen bei dem betreffenden Patienten sicher nachweisen. Für die Diagnose "unipolare" Störungen sollten mindestens 3 abgrenzbare depressive Phasen, die jeweils mit vollständiger Remission einhergingen, aus der Vorgeschichte bekannt sein (weitere Literatur siehe Arbeit von Roth, 1978).

Wenn sich hierauf die verschiedenen Arbeitsgruppen einigen würden, wäre ein großer Schritt in Richtung besserer Vergleichbarkeit und damit auch intensiver Interpretation der erhobenen Befunde möglich.

Bei einigen Arbeiten wären auch genauere Angaben über die Auswahlkriterien der Patienten und deren vorherige Medikamenteneinnahme wünschenswert. Allgemein wäre es auch von Vorteil, wenn die manischen oder depressiven Patienten eben nicht nur in ihrer jeweiligen Phase, sondern auch im sogenannten freien Intervall untersucht würden, um z. B. Patienten mit mehr oder weniger genetisch determinierten Stoffwechselstörungen von vornherein ausschließen zu können. Das statistische Problem der z. T. geringen Patientenzahlen sei in diesem Zusammenhang nur am Rande erwähnt.

Obwohl vom theoretischen Ansatz her zu erwarten gewesen wäre, daß die Post-mortem-Studien klare Befunde über ver-

ringerten oder vermehrten Katecholamingehalt der untersuchten Gehirne erbringen könnten, zeigte sich aber in der Praxis, daß solche Ergebnisse nicht zu erzielen waren.

Eine der Hauptschwierigkeiten bei diesen Studien besteht in dem großen Problem, eine genaue psychiatrische Diagnose bei den Suizidenten zu stellen, da sich aufgrund von Informationslücken, die sich auch nachträglich nicht schließen lassen, keine genaue Anamnese erheben läßt. Auch ist oft die Frage, ob und wenn ja, welche Medikamente, die möglicherweise auf den Amingehalt des Gehirns wirken, diese Personen vor ihrem Tode eingenommen haben, nicht zu klären.

Große Unterschiede zwischen den einzelnen Arbeiten ergeben sich auch in der unterschiedlichen Zeit zwischen dem Eintritt des Todes und dem Zeitpunkt der Autopsie. Postmortale Prozesse können daher unterschiedliche Gewebskonzentrationen der zu untersuchenden Substanzen bewirken (z. B. bei der 5-HIES (28)).

Bei den z. T. widersprechenden Befunden der Liquoruntersuchungen des MHPG ist zu berücksichtigen, daß ein bedeutender Anteil des im Liquor nachzuweisenden MHPG aus dem Bereich des Rückenmarkes stammt (122). Wie groß dieser Anteil ist, ist leider unbekannt.

Die widersprüchlichen Befunde einiger Studien könnten auf unterschiedlichen Liquorgewinnungsmethoden und unterschiedlicher körperlicher Aktivität der Versuchspersonen beruhen (122).

Die bei der Untersuchung des Urins auf Katecholaminabbau-
produkte erhobenen Befunde sind ebenfalls mit Vorsicht zu
interpretieren. Denn es ist z. B. nicht genau bekannt,
wieviel des im Urin auftretenden MHPG beim Menschen auch
wirklich aus dem Gehirn stammt. Außerdem beeinflussen Akti-
vität, Angst und Stress die Urinausscheidung bei depressi-
ven Patienten (122).

Nur bei einigen depressiven Patienten konnten erniedrigte
MHPG-Werte gefunden werden, die den Vorraussagen der Amin-
Mangel-Hypothese entsprechen.

Von den trizyklischen Antidepressiva weiß man, daß sie
antidepressiv wirksam sind und die Wiederaufnahme von NA
und 5-HT, aber auch von DA hemmen (128).

Die tertiären Amine unter diesen Antidepressiva wirken
vor allem auf Serotonin-Neurone, die sekundären auf Noradre-
nalin-Neurone.

Die neueren Antidepressiva wirken ebenfalls auf den zentra-
len Amin-Stoffwechsel, wobei sie - je nach Substanz unter-
schiedlich - die NA-, DA- oder 5-HT-Aufnahme hemmen. Wenn
bei der endogenen Depression ein Amin-Mangel an funktionell
wichtigen Stellen vorliegt, dann könnte die antidepressive
Wirkung der erwähnten Substanzen durch das durch Wieder-
aufnahmehemmung erhöhte Aminangebot seine Erklärung finden
(47, weitere Literatur zur Problematik der Antidepressiva-
Studien siehe 8, 185, 206).

Die zumindest in einigen Fällen antidepressive Wirkung
der MAO-Hemmer läßt sich ebenfalls durch die Annahme der
Richtigkeit der Amin-Mangel-Hypothese erklären. Daß den-

noch häufig keine Besserung des Zustandsbildes zu erzielen ist, liegt möglicherweise an der individuell unterschiedlichen Acetylierungsgeschwindigkeit bei verschiedenen Patienten (140, weitere Literatur zu den MAO-Hemmern siehe 298).

Bei den Arbeiten mit Transmitter-Vorstufen wird mehr oder weniger stillschweigend von folgenden Voraussetzungen ausgegangen (314):

1. Bei oraler Aufnahme werden sie im Darm resorbiert, dann der Leber zugeführt und schließlich ins Blut abgegeben,
2. genügend hohe Plasmaspiegel werden erreicht,
3. sie werden in die funktionell wichtigen Gehirnbereiche aufgenommen,
4. sie werden zu dem entsprechenden Transmitter metabolisiert,
5. dieser so gebildete Transmitter wird in genügendem Maße freigesetzt, um postsynaptisch wirksam zu sein.

In der zusammenfassenden Arbeit von WIRZ-JUSTICE, 1977, wird auf die möglichen Nebenwirkungen der Behandlung mit Transmitter-Vorstufen hingewiesen:

1. Die Vorstufen können eine Veränderung des Aminosäuren-Gleichgewichtes für den Transportmechanismus ins Gehirn bewirken.

2. Eine solche Vorstufe kann einen Cofaktor binden, der sonst für den Stoffwechsel einer anderen Substanz zur Verfügung stände.
3. Die Vorstufen können um die gleichen Auf- bzw. Abbauenzyme anderer Amine konkurrieren und dadurch Störungen in anderen Aminstoffwechselwegen hervorrufen.
4. Durch Einwirkung auf das Aminosäuregleichgewicht können Störungen in der Proteinsynthese mit entsprechenden Wirkungen auf das ZNS auftreten.
5. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, daß durch Aktivierung funktionell sonst unbedeutender Stoffwechselwege zentral wirksame Substanzen entstehen.

Unter Berücksichtigung dieser Punkte werden die widersprüchlichen Befunde vielleicht verständlicher.

Die Studien über die Monoaminoxidase und die Catechol-O-Methyltransferase haben die Bedeutung der genetischen Determinanten hervorgehoben, ohne bisher letztlich die Frage beantworten zu können, inwieweit Störungen im Katecholaminstoffwechsel genetisch vorprogrammiert sind.

Die Erkenntnisse über den präsynaptischen Angriffspunkt vieler Antidepressiva scheinen die Katecholamin-Mangel-Hypothese zu unterstützen.

Dennoch sind eine ganze Anzahl von Punkten durch die Katecholamin-Hypothese nicht zu erklären.

Dazu gehören (292):

1. Die zeitliche Diskrepanz zwischen der innerhalb von Minuten einsetzenden biochemischen Wirksamkeit der trizyklischen Antidepressiva und deren klinisch - therapeutischen Wirkung,
2. das jeweils unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf diese Behandlung trotz gleicher vermuteter pharmakologischer Wirkung,
3. die klinische Wirksamkeit der Substanz Iprindol, die weder den Wiederaufnahmemechanismus hemmt, noch in den Stoffwechsel des Noradrenalins bzw. Serotonins eingreift (15),
4. die weitgehende therapeutische Unwirksamkeit von L-DOPA und Amphetamin.

Weder der Anstieg noch die Hemmung der Aufnahme der biogenen Amine scheint notwendige Voraussetzung für die Wirksamkeit der trizyklischen Antidepressiva zu sein (292).

Erklärungen hierfür bietet erst die Rezeptor-Hypothese der affektiven Störungen, auf die noch gesondert eingegangen wird.

Welche Ergebnisse neuroendokrinologische Untersuchungen bei der Erforschung der endogenen Depression hatten und welche Bedeutung sie für die Katecholamin-Hypothese haben, wird in einem eigenen Kapitel noch zu besprechen sein.

4. Die Serotonin-Hypothese

4.1. Definition und Erläuterung

Die Serotonin-Hypothese wurde in Anlehnung an die Katecholamin-Hypothese entwickelt. Allgemein nimmt man bei der Serotonin-Hypothese der endogenen Depression an, daß in der Depression und in der Manie ein funktioneller Mangel an Serotonin vorliegt.

Eine ganze Reihe von Autoren haben sich mit der Serotonin-Hypothese beschäftigt, von denen einige hier erwähnt seien: VAN PRAAG und LEIJNSE, 1963, COPPEN et al., 1967, CURZON, 1969, VAN PRAAG, 1970 a, b, COPPEN and SHAW, 1970, BUNNEY, 1971, MATUSSEK, 1972, VAN PRAAG, 1973, COPPEN, 1974, MATUSSEK et al., 1974 b, MAAS, 1975, CARLSSON, 1976, ASBERG, 1976, VAN PRAAG, 1977 a, b, c.

Im folgenden sollen die wesentlichen Befunde der Serotonin-Hypothese dargestellt werden.

4.2. Befunde zur Serotonin-Hypothese

4.2.1. Post-mortem-Studien

Obwohl die Ergebnisse der verschiedenen Post-mortem-Studien nicht einheitlich sind, zeigt sich doch eine Tendenz zu

verringerten Serotonin (5-HT)- und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)-Konzentrationen in den untersuchten Gehirnen (siehe Tabelle 1).

4.2.2. Liquor-Untersuchungen

Wieviel des im Gehirn vorkommenden 5-HT metabolisiert wird, spiegelt sich in der Liquorkonzentration der 5-HIES wieder (235).

Aus den vorliegenden Befunden (Einzelheiten siehe Tabelle 2) ergeben sich erniedrigte 5-HIES-Konzentrationen im Liquor von depressiven Patienten.

Bemerkenswert erscheinen in diesem Zusammenhang die Arbeiten von VAN PRAAG et al., 1971, und ASBERG, 1976, in denen von einer bimodalen 5-HIES-Verteilung berichtet wird (nach ASBERG 5-HIES über bzw. unter 15 ng/ml), d. h. bei einem Teil der depressiven Patienten liegt wohl ein geringerer 5-HT-Stoffwechsel vor, während bei einem anderen Teil ein relativ normaler 5-HT-Stoffwechsel zu finden ist. Die Patientengruppe mit den niedrigen 5-HIES-Konzentrationen zeigte sich als besonders suizidgefährdet (7,8).

Durch Einführung der Probenecid-Technik (Probenecid hemmt den Abtransport der 5-HIES aus dem Liquor) konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit endogener Depression eine verminderte Akkumulation von 5-HIES vorkommt (226, 231, weitere Literatur siehe 235).

Bei etwas mehr als 50% der Patienten aus den Probenecid-Studien normalisierte sich die 5-HIES-Akkumulation mit

klinischer Besserung, aber nur bei denjenigen Patienten, die vor Therapiebeginn eine niedrige 5-HIES-Akkumulation aufwiesen. Bei den anderen Patienten gab es keinen Anstieg oder jedenfalls nicht auf normale Werte (234).

4.2.3. Blut- bzw. Urinuntersuchungen

Die Untersuchungen des Blutes bzw. des Urins sind vor allem deswegen wenig aussagefähig, weil der größte Teil der peripher nachweisbaren 5-HT-Metabolite aus der Peripherie und nicht aus dem ZNS stammt (40, 235)). Nach einer Arbeit von OXENKRUG (212) soll bei endogen depressiven Patienten, die auf eine antidepressive Behandlung ansprachen, die 5-HT-Aufnahme in Thrombozyten vor Therapiebeginn erhöht gewesen und nach Therapie wieder normal gewesen sein. Bei Patienten, die nicht auf eine antidepressive Therapie ansprachen, war sie vor und nach der Therapie normal. Allerdings ließ sich eine erhöhte 5-HT-Aufnahme auch bei gesunden Personen unter Streßwirkung und auch bei Patienten mit einem Alkoholentzugssyndrom feststellen.

4.2.4. Studien mit Antidepressiva

Von den klassischen Antidepressiva wird begründet angenommen, daß sie auf den 5-HT-Stoffwechsel im ZNS wirken: Die MAO-Hemmer durch Verhinderung des Abbaus, die trizyklischen Antidepressiva (Amitryptilin, Imipramin, Chlorimipramin) durch Hemmung des Wiederaufnahmemechanismus (235, 291).

Neuere Antidepressiva (Tradozon, Nomifensin) hemmen ebenfalls die Serotonin-Aufnahme und Mianserin steigert den Serotonin-Umsatz (186).

ASBERG, 1976, konnte zeigen, daß Patienten mit höheren 5-HIES-Liquorwerten besser auf Nortryptilin als die Patienten mit niedrigen 5-HIES-Liquorwerten ansprachen.

VAN PRAAG, 1977, konnte zeigen, daß endogen depressive Patienten mit niedriger 5-HIES-Akkumulation durch Probenecid vor der Therapie signifikant besser auf Chlorimipramin ansprachen (Chlorimipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum mit einem ausgeprägten verstärkenden Effekt auf den zentralen 5-HT-Umsatz).

4.2.5. Studien mit Serotonin-Synthesehemmern

Para-chlorophenylalanin (PCPA) ist ein selektiver Hemmer der Tryptophan-Hydroxylase (235).

Erhielten Patienten, die sich unter Imipramin- bzw. MAO-Hemmer-Behandlung deutlich gebessert hatten, zusätzlich diesen Synthesehemmer, so traten erneut depressive Zustandsbilder auf (279, 280).

4.2.6. Studien mit Serotonin-Vorstufen

Die Synthese des Serotonins im ZNS ist natürlich von einem ausreichenden Nachschub an peripher zugeführtem Tryptophan abhängig (89, 317).

Die Tryptophan-Plasmaspiegel bei depressiven Patienten unterliegen zirkadianen Schwankungen (30, 317).

Während COPPEN et al., 1974 bei depressiven Patienten erniedrigte Plasmaspiegel an freiem Tryptophan nachweisen, konnte dies in anderen Arbeiten nicht bestätigt werden (102, 216, 313). GARFINKEL et al., 1976, konnten bei manisch-depressiven Patienten nur unter Anwendung von Carbidopa (eines peripher wirksamen L-Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase-Hemmers) signifikant erhöhte Plasmaspiegel an totalem und freiem Tryptophan nachweisen.

Klinisch bedeutsam erscheint auch die Arbeit von MOLLER et al., 1976, nach der eine Gruppe manisch-depressiver Patienten durch einen relativen Mangel an Tryptophan im Plasma im Verhältnis zu den übrigen Aminosäuren charakterisiert war und leicht auf eine Behandlung mit Tryptophan reagierte.

Aus der Übersichtsarbeit von WIRZ-JUSTICE, 1977, geht hervor, daß in den Arbeiten, die sich mit der therapeutischen Wirksamkeit von oraler L-Tryptophan-Gabe befaßten, 10 einen antidepressiven Effekt nachwiesen, während 6 dies nicht konnten. Es wurden folgende Schlüsse in dieser Arbeit gezogen:

1. Größere therapeutische Wirksamkeit wird durch gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern oder Chlorimipramin erreicht (303).
2. Alleinige Gabe von L-Tryptophan und Pyridoxin und/oder Ascorbinsäure kann möglicherweise die Ursache für die dabei zu beobachtende relative Unwirksamkeit sein.

3. Untersuchungen, die die induzierende bzw. aktivierende Wirkung auf die Leberpyrrolase durch die chronische L-Tryptophan-Gaben nicht sicher ausschließen (z.B. durch Nicotinamid), sind hinsichtlich der therapeutischen Wirkung schwer zu bewerten.
4. Bipolare Patienten sprechen sowohl in der depressiven als auch in der manischen Phase gut auf L-Tryptophan an (auch Maniker sprechen auf L-Tryptophan an (43)).

Bei der Serotonin-Synthese ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Reaktion vom Tryptophan zum 5-Hydroxytryptophan durch das Enzym Tryptophanhydroxylase. Durch Gabe von 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) wurde in zahlreichen Studien versucht, diesen Stoffwechselschritt zu umgehen.

In der Übersichtsarbeit von WIRZ-JUSTICE, 1977, wurden 9 Arbeiten miteinander verglichen. Darin zeigte ein Drittel der in den Arbeiten untersuchten Patienten positive Effekte. Keine Arbeit ergab vollständig negative Befunde. WIRZ-JUSTICE kam zu folgenden Ergebnissen:

1. Durch gleichzeitige Gabe von peripheren Decarboxylase-Hemmern konnten die sonst häufig beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen ausgeschlossen oder doch weitgehend verhindert werden.
2. Gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern bewirkte einen verstärkten und beschleunigten antidepressiven Effekt des 5-HTP, ebenso subklinische Dosen von Chlorimipramin.
3. Bei bipolaren im Gegensatz zu unipolaren Patienten konnte durch 5-HTP ein wesentlich schnellerer und häufiger

figerer antidepressiver Effekt erzielt werden.

4. In vielen Fällen, in denen durch 5-HTP Remissionen eingetreten waren, blieben diese auch nach Absetzen bestehen und die sonst bei trizyklischen Antidepressiva beobachtete hypomane Nachschwankung blieb aus. Allerdings wurde in anderen Arbeiten bei Fortsetzung der 5-HTP-Gaben bzw. bei Umsetzung auf Placebo eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik erzielt.
5. Bei weiblichen Patienten schien 5-HTP effektiver als bei männlichen zu sein. Besonders eine Gruppe von Patientinnen mit Involutionsdepressionen schien gut auf 5-HTP anzusprechen.

4.2.7. Monoaminoxidase (MAO)

Hier gilt im wesentlichen das bereits in Kapitel 3.2.7. Gesagte.

4.3. Diskussion

Hinsichtlich der Problematik der Diagnosestellung, der Auswahlkriterien der Patienten, usw. ist auf die Diskussion der Katecholamin-Hypothese zu verweisen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Post-mortem-Studien auf Metabolite des Noradrenalins zeigen die Post-mortem-

Studien auf 5-HT-Metabolite eine Tendenz zu verringerten 5-HT- und 5-HIES-Konzentrationen in den untersuchten Gehirnen.

Aber auch hier gelten die bereits erwähnten Einschränkungen für Post-mortem-Studien. Zur Zeit ist mit diesen Studien die Serotonin-Hypothese nicht zu beweisen.

Bei der Bewertung von Liquoruntersuchungen auf die 5-HIES sind folgende Punkte zu berücksichtigen:

1. Häufig handelt es sich bei den als Kontrollgruppe untersuchten Personen nicht um gesunde Personen, sondern um psychiatrische bzw. neurologische Patienten.
2. Auf die Problematik der Diagnosestellung wurde bereits in der Diskussion zur Katecholamin-Hypothese hingewiesen. Obwohl im klinischen Alltag oft große Schwierigkeiten bestehen, den jeweiligen Patienten einer bestimmten Klasse der Depressionen zuzuordnen, wäre dies - sorgfältiger gehandhabt - die Voraussetzung dafür, mögliche biochemische Verschiedenheiten dieser einzelnen Untergruppen besser herauszuarbeiten (weitere Literatur zur Klassifizierung affektiver Störungen siehe 245).
3. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit der Liquorbefunde in den einzelnen Arbeiten sind standardisierte Liquorproben. Dies ist häufig nicht gegeben (235).
4. Ca 90 % der im ZNS produzierten 5-HIES gelangt gleich ins Blut, nur der Rest in den Liquor (191). Ob der Anteil, der in den Liquor gelangt, konstant ist, ist unbekannt (194). Ein gewisser Teil der 5-HIES im Liquor

wird im Bereich des Rückenmarkes produziert (101).

5. Z. T. ist die 5-HIES-Konzentration im Liquor abhängig vom Liquor-Fluß. Da dieser aber wiederum vom Liquor-druck abhängt, der seinerseits vielfach beeinflußt werden kann (Körperlage, körperliche Anspannung wie Husten oder Niesen), können sich Veränderungen der 5-HIES-Konzentrationen durch Veränderungen im Liquor-druck ergeben. Diese Einflüsse lassen sich aber nur in begrenztem Maße ausschließen (235).
6. Von Tag zu Tag sind starke intraindividuelle 5-HIES-Konzentrationsschwankungen im Liquor beschrieben (234).

Obwohl zahlreiche Arbeiten erniedrigte 5-HIES-Werte beschreiben, konnte dies nicht von allen Autoren bestätigt werden (214, 311). Durch die Arbeiten von VAN PRAAG et al., 1971 und ASBERG, 1976, können diese Diskrepanzen insofern geklärt werden, als daß es wohl zwei Untergruppen bei endogen depressiven Patienten gibt, die sich biochemisch, aber nicht nach der Psychopathologie unterscheiden lassen. Eine Gruppe weist normale, die andere geringere 5-HIES-Konzentrationen auf. Anscheinend wurden in den einzelnen Arbeiten entweder Patienten mit überwiegend normalen bzw. erniedrigten 5-HIES-Konzentrationen untersucht.

Auf die Probleme der Liquoruntersuchungen der 5-HIES wurde bereits hingewiesen. Eine wesentliche Verbesserung dieser Untersuchungen wurde durch die Einführung der Probenecid-Technik erzielt. Diese Methode hat hauptsächlich folgende Vorteile:

1. Durch das Probenecid wird der 5-HIES-Transport vom Gehirn direkt ins Blut und vom Liquor ins Blut gehemmt, d.h. fast die gesamte 5-HIES wird im Liquor gehalten und damit haben Veränderungen im Liquordruck nur noch geringe Auswirkungen auf die 5-HIES-Konzentrationen (235).
2. Die intraindividuellen, von Tag zu Tag unterschiedlichen Konzentrationen sind auch nur noch gering (235).

Nachteile dieser Methode sind:

1. Aus allgemein ethischen Gründen werden nur zwei Liquorproben (eine vor, die andere nach Probenecidgaben) gewonnen.
2. Es ist unsicher, bis zu welchem Grad der 5-HIES-Abtransport durch Probenecid gehemmt wird (subtotaler Block?) (235).
3. Neben der Hemmung des 5-HIES-Transportsystems hat das Probenecid noch andere metabolische Wirkungen. So konkurrieren Tryptophan und Probenecid um das Serumalbumin. Dies bewirkt ein Ansteigen des freien Tryptophans und ein Abfallen des totalen Tryptophans (235, dort auch weitere Literatur). Auf den 5-HT-Stoffwechsel im Gehirn haben aber die durch Probenecid erhöhten ZNS-Tryptophan-Konzentrationen keinen Einfluß (235).

Die mit der Probenecid-Technik erhobenen Befunde scheinen ebenfalls auf das Bestehen einer Untergruppe von endogenen depressiven Patienten mit einem zentralen 5-HT-Mangel hinzudeuten (234).

Die von OXENKRUG (212) bei endogen depressiven Patienten beschriebene erhöhte 5-HT-Aufnahme der Thrombozyten und der jüngst von WIRZ-JUSTICE (315) berichtete erhöhte 5-HT-gehalt der Thrombozyten bei bipolaren Patienten unterstützen zwar das Konzept, das bei diesen Störungen Indolamine beteiligt sind, aber auch hier sind wohl noch weitere Kontrollen und Untersuchungen angebracht.

Durch die Arbeiten von ASBERG, 1976, und VAN PRAAG, 1971 und 1977, wird die Existenz von Untergruppen hinsichtlich der biochemischen Grundlagen der endogenen Depression wahrscheinlich. Ob neben den so nachgewiesenen Untergruppen mit wohl offensichtlichen zentralen 5-HT-Mangel auch solche mit zentralen Katecholamin-Mangel vorliegen, läßt sich nicht eindeutig aus der Arbeit von VAN PRAAG, 1977, schließen, da keine Korrelation zwischen prätherapeutischen Liquor-MHPG-Konzentrationen und Ansprechen auf Nortriptylin (selektiver Hemmer der NA-Aufnahme) nachgewiesen werden konnten. Möglicherweise bestehen aber Beziehungen zur MHPG-Urinausscheidung. Ergebnisse hierzu stehen aber noch aus.

Die Befunde der Arbeiten mit dem Tryptophan-Hydroxylase-Hemmer PCPA weisen auf die Beteiligung serotonerger Mechanismen bei der antidepressiven Wirkung von Imipramin und MAO-Hemmern hin.

In den zahlreichen Untersuchungen mit Präkursoren des 5-HT, nämlich des L-Tryptophans und des 5-HTP, sind Hinweise gegeben auf zumindest die Existenz gewisser Untergruppen endogen depressiver Patienten, bei denen ein zentraler 5-HT-Mangel vorliegt. Dafür sprechen nach VAN PRAAG, 1977, daß wenigstens in einem Teil der endogen Depressiven

5-HTP therapeutisch wirksam ist, dieser Effekt durch Chlorimipramin (einem selektiven Hemmer der 5-HT-Wiederaufnahme) verstärkt werden kann, außerdem die Wirksamkeit von Chlorimipramin umso größer ist, je geringer der 5-HT-Umsatz im ZNS ist.

Nach VAN PRAAG und KORF, 1975, sprechen grundsätzlich für die ursächliche Beteiligung eines zentralen Aminmangels bei einigen endogen depressiven Patienten, daß Monoaminpräkursoren antidepressiv effektiv sind und die Monoaminkonzentration an zentralen Rezeptoren zu erhöhen scheinen.

Bei weiteren Untersuchungen wären Studien wünschenswert, die auch die gegenseitige Beeinflussung der verschiedenen Transmittersysteme intensiver berücksichtigen.

Ähnlich wie bei der Katecholamin-Hypothese gibt es einige Punkte, die sich nur schwerlich durch die Serotonin-Hypothese erklären lassen:

1. Es besteht eine zeitliche Diskrepanz zwischen der eigentlich innerhalb von Minuten einsetzenden biochemischen Wirksamkeit der trizyklischen Antidepressiva und deren klinisch-therapeutischer Wirksamkeit.
2. Obwohl die Substanzen Iprindol und Maprolitin keinen Einfluß auf den Wiederaufnahmemechanismus sowie den Stoffwechsel des 5-HT haben, sind sie antidepressiv wirksam (186, 261, 292).
3. Erfolgreiche antidepressive Therapie mit trizyklischen Antidepressiva bewirkt eine Veränderung der 5-HIES-Akkumulation genau in die entgegengesetzte Richtung,

wie sie nach der Serotonin-Hypothese zu erwarten wäre (222).

Welche Erklärungsmöglichkeiten hierfür andere Hypothesen bieten, darauf wird noch besonders eingegangen werden müssen, ebenso auf die Beziehung zwischen Störungen im hypothalamisch-hypophysären-adrenalen System und dem serotoninerger System.

5. Die Phenyläthylamin-Hypothese

5.1. Definition und Erläuterung

Tierexperimentelle Untersuchungen, Untersuchungen zur Phenylketonurie und erniedrigte Phenyläthylamin-Konzentrationen im Urin von endogen depressiven Patienten gaben den Anlaß zur Formulierung der sogenannten Phenyläthylamin-Hypothese, nach der ein Mangel an Phenyläthylamin (PEA) in der Depression und ein Überschuß in der Manie vorliegt (318, dort auch weitere Literatur).

5.2. Stoffwechsel

Die essentielle Aminosäure Phenylalanin ist der Ausgangspunkt für die Synthese der Aminosäure Tyrosin (und damit der Katecholamine) und für die Synthese des Phenyläthylamins (siehe Abb. 8). Mit Hilfe des Enzyms L-Aminosäure-Decarboxylase wird Phenylalanin in das Phenyläthylamin (PEA) umgewandelt. PEA kann durch die Monoaminoxidase B (MAO B) in Phenylelessigsäure oder durch die Dopamin-beta-hydroxylase in Phenyläthanolamin überführt werden. Aus dem Phenäthanolamin kann unter Mitwirkung der Monoaminoxidase Mandelsäure entstehen.

Die physiologischen Aufgaben des PEA scheinen hauptsächlich in einer sympathikomimetischen Wirkung zu liegen, wobei diese sehr der des Amphetamins mit motorischer Aktivität und auch stereotypem Verhalten ähnelt (318). Ob PEA überhaupt im Sinne eines klassischen Neurotransmitters wirkt, ist unklar (25).

5.3. Befunde zur Phenyläthylamin-Hypothese

Aus der zusammenfassenden Arbeit von WYATT et al., 1977, geht hervor, daß in 5 Arbeiten, in denen der Urin manisch depressiver Patienten auf PEA untersucht wurde, 2 Arbeiten bei manischen Patienten erhöhte PEA-Konzentrationen erbrachten (siehe Tabelle 4).

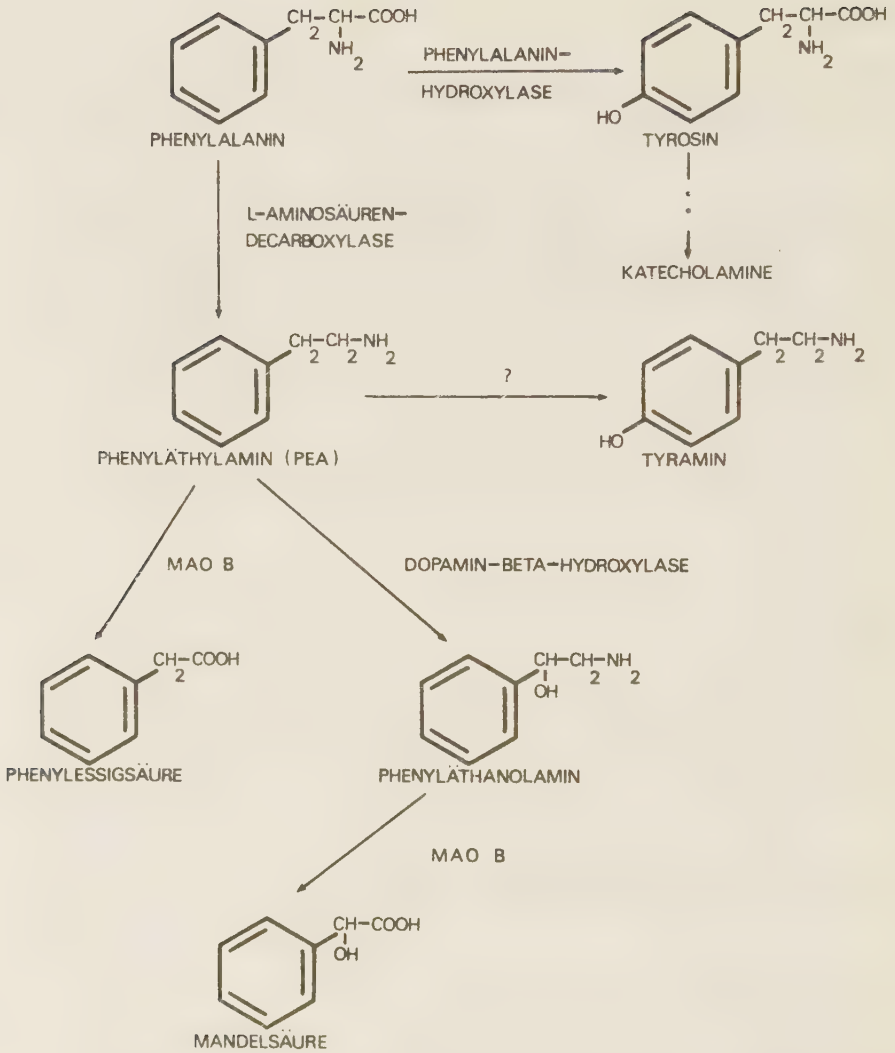


Abb. 8: Stoffwechsel des Phenyläthylamins (PEA) nach WYATT, R. J. et al.: β -Phenylethylamine And The Neuro-psychiatric Disturbances, In Neuroregulators And Psychiatric Disorders, ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas, Oxford University Press 1977, New York, p. 34

Nach FISCHER, 1975, bewirkt eine erfolgreiche antidepressive Behandlung einen Anstieg der Urin-PEA-Konzentrationen.

Bei depressiven Patienten mit niedrigen Urin-PEA-Konzentrationen bewirkte d-Phenylalanin einen Anstieg der PEA-Konzentration auf Normalwerte mit klinischer Besserung. Nach Absetzen von d-Phenylalanin nahmen die PEA-Werte wieder ab (285). BECKMANN et al., 1977, konnten in einer offenen Studie ebenfalls deutliche antidepressive Wirkungen des dl-Phenylalanins nachweisen.

5.4. Diskussion

Die vorliegenden Befunde deuten darauf hin, daß PEA möglicherweise im engeren Zusammenhang steht mit den vermuteten biochemischen Störungen bei der endogenen Depression. Zur Zeit ist es aber schwierig, diese Befunde zu interpretieren, da heute die physiologische Rolle des PEA im ZNS des Menschen noch nicht klar ist, die Wechselwirkungen mit anderen Transmittersystemen noch nicht ausreichend bekannt sind und die Befunde zur antidepressiven Wirkung von d und dl-Phenylalanin noch weiterer Kontrolle und Bestätigung bedürfen.

Studien, in denen Metabolite verschiedener Transmittersysteme gleichzeitig untersucht wurden, könnten die Rolle des PEA weiter klären helfen (weitere Literatur siehe 23, 247, 318).

Tabelle 4. PEA-Urinkonzentrationen beim Menschen, gekürzt nach WYATT, R. J. et al. (318), p. 37

Studien	Patienten	Urin ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	Methode
FISCHER et al., 1968 (90)	6 atypische, sekundär depressive 1 manisch depressive in der manischen Phase 1 manisch depressiver in der depressiven Phase	643 2 175 275	Spektrofluorimetrisch bestimmt
BOULTON and MILWARD, 1977 (36)	19 Normale 20 Patienten mit affektiver Störung	<u>frei</u> 8-167 <u>konjugiert</u> 34-365 nicht 0-149 bestimmbar	s. o.
FISCHER and HELLER, 1972 (91)	17 Normale 14 endogen-depressive Patienten	336 114	s. o.
FISCHER et al., 1972 (92)	4 endogen-depressive Patienten unter trizyklischen Antidepressiva	421 (vor der Behandlung 151)	s. o.
FISCHER et al., 1973 (93)	4 Manische 4 Schizophrenie 3 Temporallappen-epileptiker 3 durch Arteriosklerose bedingte Demente	1 047 1 485 620 346	s. o.

6. Die Acetylcholin-Hypothese

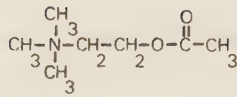
6.1. Definition und Erläuterung

Vom Parkinson-Syndrom ist bekannt, daß hierbei ein Dopamin-Defizit vorliegt und das Gleichgewicht zwischen dopaminer-gem und cholinergem System gestört erscheint (26).

In Analogie hierzu entwickelten JANOWSKY und DAVIS, 1972, ihre "2Faktoren"-Hypothese der endogenen Depressionen, nach der in der Manie Noradrenalin erhöht, Acetylcholin erniedrigt, in der Depression dagegen Noradrenalin erniedrigt und Acetylcholin erhöht ist.

6.2. Stoffwechsel des Acetylcholin

Die Ausgangssituation für die Acetylcholin-Synthese ist das Cholin, das entweder direkt zu Acetylcholin (ACh) oder in der Leber zu Phosphotidylcholin oder Lypophosphotidylcholin umgewandelt wird (75). Im ZNS werden diese Moleküle hydrolytisch gespalten. Durch ein natriumabhängiges Transportsystem gelangt das Cholin in das Zytoplasma entsprechender Neurone (139). Unter Mitwirkung des Enzyms Cholinacetylase (CAT) entsteht durch Reaktion mit Acetyl-Coenzym A Acetylcholin (ACh). Abgebaut wird ACh im Bereich der Nervenendigungen durch das Enzym Cholinesterase (ChE) zu Cholin und Acetat (siehe Abb. 9).



ACETYLCHOLIN

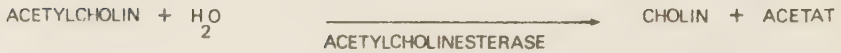


Abb. 9: Biosynthese und Abbau von Acetylcholin nach
W. F. GANONG, Medizinische Physiologie,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York,
1971, S. 68

HS - CoA: Coenzym A, Acetyl-CoA: Acetyl-Coenzym A
ATP : Adenosintriphosphat, ADP: Adenosin-
diphosphat

Wie die Acetylcholin-Synthese reguliert wird, ist zur Zeit noch unklar. Möglicherweise stellt die Aktivität des Transportsystems den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar (139).

Jüngste Untersuchungen von BUTCHER, 1977, zur Topographie cholinergere Bahnen im ZNS zeigen, daß cholinerge Neurone sowohl in nigrostriatalen Bahnen (DA-haltig), als auch im Locus coeruleus (NA-haltig) sowie im Nucleus dorsalis raphe (5-HT-haltig) vorkommen.

Zumindest in diesen Bezirken scheinen enge funktionelle Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Transmittersystemen zu bestehen.

6.3. Befunde zur Acetylcholin-Hypothese

Vom Reserpin, das bei Bluthochdruckpatienten Depressionen auslösen kann, ist bekannt, daß es im ZNS cholinomimetische Wirkungen hat. Die trizyklischen Antidepressiva zeigen dagegen anticholinerge Wirkungen im Gehirn (73). Anticholinerge Syndrome bei Überdosierung von Trizyklika konnten durch Physostigmin wieder aufgehoben werden (132). Wegen bisher großer methodischer Schwierigkeiten (317) sind aus der vorliegenden Literatur so gut wie keine den post-mortem-Studien der Katecholamin- bzw. Serotoninhypothese vergleichbaren Untersuchungen bekannt. Eine Ausnahme bildet die Arbeit von PERRY und PERRY, 1977, nach der in den Gehirnen von endogen depressiven Patienten eine Verringerung der Cholinacetyltransferase-Aktivität von bis zu 60 % im Nucleus caudatus gefunden wurde. In der Manie soll

nach der Acetylcholin-Hypothese ACh erniedrigt sein. Wenn dies stimmt, dann sollten Substanzen, die die ACh-Spiegel erhöhen, eine Besserung herbeiführen.

JANOWSKY et al., 1973, gaben daher Manikern Physostigmin, einen im ZNS reversibel wirkenden Cholinesterase-Hemmer. Innerhalb von Minuten bildeten sich die manischen Symptome zurück, wobei hauptsächlich eine Reduzierung der motorischen Aktivität zu beobachten war, weniger eine Stimmungsänderung. Dies wurde auch in anderen Arbeiten bestätigt (52).

Bei endogen depressiven Patienten sowie psychiatrischen Patienten, die einer Kontrollgruppe angehörten, aber nicht endogen depressiv waren, bewirkte Physostigmin eine deutliche Zunahme der depressiven Symptome (138, 196).

Für eine Verknüpfung des cholinergen Nervensystems mit dem dopaminergen und serotonergen System sprechen auch Versuche mit Physostigmin bei gesunden Personen. Dabei konnten signifikant erhöhte HVS- und MHPG-Konzentrationen im Liquor ermittelt werden (127).

Von tierexperimentellen Studien her ist bekannt, daß orale Cholin-Zufuhr die ACh-Spiegel im ZNS erhöhen.

TAMMINGA et al., 1976, behandelte zwei Patienten mit durch Neuroleptika induzierten Dyskinesien durch orale Gabe von Cholin. Beide Patienten entwickelten depressive Zustandsbilder, die nach Absetzen der Cholingaben wieder verschwanden.

6.4. Diskussion

Fast alle Erkenntnisse über den Cholin- bzw. Acetylcholin-Stoffwechsel beruhen auf tierexperimentellen Studien.

Über das Stoffwechselgeschehen beim Menschen ist wenig bekannt (139). Erst in jüngster Zeit wurden die methodischen Voraussetzungen geschaffen, um entsprechende Untersuchungen am menschlichen Organismus durchzuführen (139, dort auch weitere Literatur).

In der post-mortem-Studie von PERRY und PERRY, 1977, wurden zum erstenmal von erniedrigten Cholinacetylase-Aktivitäten im Gehirn von endogen depressiven Patienten berichtet. Dies steht im Einklang mit der ACh-Hypothese, bedarf aber sicherlich weiterer Kontrolle und Bestätigung.

Die Acetylcholin-Hypothese erhält ihre stärkste Unterstützung aus den Untersuchungen an Manikern, die mit Physostigmin behandelt wurden und deutliche klinische Besserung zeigten (138). Doch hierbei zeigte sich auch, daß Physostigmin sich hauptsächlich auf die motorische Aktivität und weniger auf die sonstigen manischen Symptome auswirkte. Offensichtlich können nur die motorischen Symptome ausreichend von ACh beeinflusst werden. Die anderen Anteile des manischen Syndroms unterliegen wohl der Steuerung anderer Transmittersysteme. Acetylcholin scheint zumindest in der Manie weniger als Auslöser, sondern mehr als eine Art "Modulator" zu wirken (73).

Im Gegensatz zur Katecholamin- bzw. Serotonin-Hypothese wurde bei der Acetylcholin-Hypothese von Anfang an die enge Verbindung zum NA-Transmittersystem hervorgehoben (65).

Der enge funktionelle Zusammenhang zwischen den Transmittersystemen des Noradrenalins, Dopamins, Serotonins und Acetylcholins findet zunehmend Unterstützung, u. a. durch die Befunde zur Topographie cholinergischer Bahnen und den erhöhten HVS- und MHPG-Konzentrationen im Liquor bei Physostigminbehandlung (74).

Wenn, wie nach der Acetylcholin-Hypothese gefordert, in der Depression ACh im Überschuß vorkommen soll, dann müßten Substanzen, die diesen Überschuß abbauen, eine deutliche Besserung herbeiführen.

Hierfür kämen entweder Pharmaka, die die Cholinacetylase hemmen können, z. B. Analoga des 4-Stilbazols (16) oder sogenannte falsche Transmitter in Frage, z. B. Monoäthylcholin oder Pyrrocholin (19).

In tierexperimentellen Studien erwiesen sich Cholinacetylase-Hemmer als im wesentlichen unwirksam, da sie selbst in hohen Dosen weder die ACh-Spiegel noch den ACh-Umsatz im Gehirn ändern konnten (139).

Theoretische Überlegungen lassen auch die Anwendung von sogenannten falschen Transmittern als klinisch wenig erfolgversprechend erscheinen. Nach dem heutigen Stand der Forschung scheint es wenig Hoffnung zu geben, falsche Transmitter mit solcher Selektivität zu entwickeln, daß ohne große Dosiseinschränkung schwere Nebeneinwirkungen auf die neuromuskuläre Übertragung in der Peripherie ausgeschlossen werden können. Da Cholin auch einen Hauptbaustein der Zellmembranen darstellt, wäre auch an den Einbau dieser Cholinanaloga in die Membranen mit möglicherweise bedeutenden Nebenwirkungen zu rechnen (139). Inwie-

weit vielleicht cholinomimetische bzw. -lytische Oxotremorin-Analoga klinisch nutzbar gemacht werden, bleibt noch abzuwarten (139).

Zwar hat sich Physostigmin in der Behandlung von Manikern als wirksam erwiesen, aber es besitzt keine große klinische Bedeutung, da es nur einige Minuten wirksam ist und damit eine chronische Behandlung nicht gelingt. Die Substanz Neostigmin (ebenfalls ein Cholinesterase-Hemmer) fällt allein deswegen als Therapeutikum aus, weil es die Blut-Hirnschranke nicht passiert (138).

Zur Zeit stehen noch größere Studien mit Acetylcholin-Vorstufen bei endogen depressiven Patienten aus, wenn man von der Untersuchung von TAMMINGA et al., 1976, mit oralem Cholin bei Patienten mit Dyskinesien absieht.

Es sprechen zum gegenwärtigen Zeitpunkt einige Hinweise dafür, daß das Acetylcholin an der Ausformung affektiver Störungen beteiligt ist. Welche Rolle es dabei genau spielt und welche gegenseitigen Einwirkungen auf andere Transmittersysteme im ZNS bestehen, bleibt noch weiteren Untersuchungen vorbehalten.

7. Die Rezeptor-Hypothese der endogenen Depression

7.1. Definition und Erläuterung

Im Mittelpunkt der Hypothesen, die sich mit Störungen verschiedener Transmittersysteme bei der endogenen Depression befassen, stehen die funktionellen Veränderungen im Bereich der Synapse. Während die Katecholamin- und Serotonin-Hypothesen sich hauptsächlich auf präsynaptische Ereignisse beziehen, richtet die Rezeptor-Hypothese ihr Augenmerk auf Veränderungen im postsynaptischen Bereich und besagt, daß affektive Störungen mit Empfindlichkeitsveränderungen postsynaptischer Rezeptoren einhergehen.

7.2. Charakterisierung des postsynaptischen Rezeptors

Diese Rezeptoren stellen besondere Molekülstrukturen an postsynaptischen Zellmembranen dar, die mit einem adenosinabhängigen zyklischen AMP-System (Adenylatzyklase-System) eng verbunden sind (34). Durch Bindung von Hormonen bzw. Neurotransmittern an die Rezeptoren wird die Adenylatzyklase aktiviert und bewirkt selbst eine verstärkte Bildung von zyklischem AMP (cAMP). Das cAMP dient als eine Art zweite Überträgersubstanz (second messenger) und beeinflusst eine ganze Reihe von wichtigen Reaktionen im Intrazellularraum (Stimulierung der Protein-Kinasen-Aktivität, veränderte Membrandurchlässigkeit durch Änderung

bestimmter Struktur-Proteine usw. (95).

Bei den noradrenergen coeruleo-corticalen Bahnen konnten folgende Rezeptoren nachgewiesen werden:

1. Somatodendritisch: Alpha-, GABA (Gamma-Amino-Buttersäure)-, Morphin-Rezeptoren,
2. Präsynaptisch: Alpha-, Prostaglandin E-, Morphin-Rezeptoren (alle hemmend wirksam),
3. Postsynaptisch: Alpha-, beta-Rezeptoren (287).

Analog der Unterteilung der beta-Rezeptoren in beta 1 und beta 2 wird in jüngster Zeit auch eine Klassifizierung der alpha-Rezeptoren in alpha 1 und alpha 2 vorgeschlagen, wobei alpha-1-Rezeptoren der Gefäßmuskulatur und alpha 2 im ZNS u. a. hemmende Rezeptoren auf das sympathische Nervensystem darstellen sollen (27).

7.3. Befunde zur Rezeptor-Hypothese

In einigen Arbeiten der letzten Jahre wird auf die Bedeutung der Sensibilitätsveränderungen des postsynaptischen Rezeptors für das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge bei der endogenen Depression hingewiesen (10, 44, 45, 167, 171, 292).

Nach BUNNEY und MURPHY, 1975, stehen für die Erforschung der Rezeptorfunktion hauptsächlich zwei Untersuchungsmög-

lichkeiten zur Verfügung: Pharmakologische oder Gewebsuntersuchungen.

Die pharmakologischen Untersuchungen, die über den jeweiligen Funktionszustand des Rezeptors Auskunft geben sollen, beruhen auf:

1. Messung speziellen menschlichen Verhaltens,
2. Gebrauch von agonistisch wirkenden Substanzen,
3. Substanzen, welche die Rezeptor-Sensibilität erhöhen oder erniedrigen können mit nachfolgender Testung durch einen Agonisten.

Bei den Gewebsuntersuchungen werden als mögliches Modell für die Untersuchung von alpha-adrenergen Rezeptoren Gewebeproben von subcutanem Fettgewebe des Menschen und auch Untersuchung von Blutplättchen vorgeschlagen und für die Untersuchung beta-adrenerger Rezeptoren weiße Blutkörperchen des Menschen. Durch die Arbeiten von BLUMBERG et al., 1976, gelang es, ein weiteres funktionelles Modell zur Überprüfung der Rezeptor-Empfindlichkeit zu entwickeln. Dabei handelt es sich um ein im limbischen Vorderhirn von Ratten lokalisiertes zyklisches AMP-erzeugendes System, das auf Noradrenalin anspricht und Eigenschaften eines beta-Rezeptors aufweist. Wegen der engen funktionellen Verbindungen des limbischen Vorderhirns mit fast allen anderen wichtigen Hirnbereichen werden diese Rezeptoren als Prototyp zentraler Rezeptoren angesehen.

Ähnlich dem auf NA empfindlichen Adenylatzyklase-System konnten auch auf DA und 5-HT empfindliche Adenylatzyklase-

Systeme nachgewiesen werden (61, 62, 135, 209).

Tierexperimentelle und pharmakologisch-klinische Studien veranlaßten ASHCROFT et al., 1972, bei der Depression entweder eine verminderte Transmitterfreisetzung (sog. "low-output depression") oder eine geringere Sensibilität des postsynaptischen Rezeptors (sog. "low sensitivity-depression") anzunehmen. Theoretisch müßte ein Entzug des jeweiligen Transmitters zu einer gesteigerten Empfindlichkeit des postsynaptischen Rezeptors führen. Entsprechende Versuche mit Reserpin (entleert die Aminospeicher und vermindert damit die Transmitteraktivität am Rezeptor) und 6-Hydroxydopamin (6-OHDA wirkt im Sinne einer chemischen Sympathektomie) konnten dies bestätigen (44, 292).

Zahlreiche Untersuchungen befaßten sich auch mit der Wirkung verschiedener Antidepressiva bzw. antidepressiver Therapien auf die Sensibilitätsveränderungen des postsynaptischen Rezeptors. Hierbei ergibt sich zur Zeit noch kein einheitliches Bild. Die Arbeiten von VETULANI, 1976, 1977, SCHULTZ, 1976, BANERJEE, 1977, und SULSER, 1978, über die Sensibilitätsveränderungen beta-adrenerger Rezeptoren im limbischen Vorderhirn ergeben eine Verminderung der postsynaptischen Empfindlichkeit erst durch die längerfristige Anwendung von MAO-Hemmern, Antidepressiva wie Desimipramin und Iprindol sowie durch chronische Heilkrampfbehandlung.

Dagegen wird in den Arbeiten von MODIGH, 1975, 1976, eine Empfindlichkeitserhöhung noradrenerger und dopaminerger postsynaptischer Rezeptoren durch chronische Gaben von Protiptilin und durch längerfristige Heilkrampfbehandlung berichtet. Ebenfalls konnte eine Empfindlichkeitserhöhung der serotonergen postsynaptischen Rezeptoren durch chroni-

sche Heilkrampfbehandlung und durch MAO-Hemmer in den Untersuchungen von EVANS et al., 1976, GREEN-GRAHAME-SMITH, 1976, 1978, MODIGH, 1976, nachgewiesen werden.

Nach COSTA, 1977, soll ein Protein-Aktivator an Dopamin-Rezeptoren die Adenylatzyklase stimulieren und die Sensibilitätszunahme des Rezeptors korreliert positiv mit der Zunahme des Aktivators.

Bei Untersuchung von alpha-adrenergen Rezeptoren von Thrombozyten, die von uni- bzw. bipolaren Patienten stammten, konnten keine Störungen der Rezeptorfunktion festgestellt werden (208, 304).

Hinsichtlich der Wirkung verschiedener Substanzen auf die Rezeptor-Empfindlichkeit siehe Tabelle 5.

Auf die Bedeutung neuroendokrinologischer Untersuchungen im Lichte der Rezeptor-Hypothese wird in einem gesonderten Kapitel noch eingegangen.

7.4. Diskussion

Bei der Betrachtung der verschiedenen Arbeiten zur Rezeptor-Hypothese ist zu berücksichtigen, daß die vorliegenden Ergebnisse fast ausschließlich in Tierversuchen gewonnen, und daß unterschiedliche Modelle zur Prüfung der veränderten Rezeptor-Empfindlichkeit verwendet werden.

Die Rezeptoren unterscheiden sich nicht nur nach Transmittersystemen, sondern auch innerhalb dieser Systeme nach

Tabelle 5. Zusammenfassung der Wirkung psychotroper Substanzen auf den NA-Stoffwechsel und auf das mit dem NA-Rezeptor gekoppelten zyklischen AMP, nach SULSER, F., 1978, p. 49 (292)

Substanz	Wirkung auf den NA-Stoffwechsel im ZNS	Reaktion des mit dem NA-Rezeptor gekoppelten zyklischen AMP-Systems auf die aufgeführten Substanzen	Klinische Wirkung
Reserpin	↑↑↑	↑↑↑	kann Depressionen hervorrufen
6-OHDA (6-Hydroxydopamin)	↑↑↓	↑↑↑	kann bei Affen "depressionsähnliche" Zustände hervorrufen
MAO-Hemmer	↑↑↓	↑↑↓	antidepressiv
Imipraminähnliche Substanzen (242)	↑↑↑	↑↑↓	antidepressiv
Iprindol	0	↑↓↑	antidepressiv
Heilkrampf	↑↑↑	↑↓↑	antidepressiv

Legende: ↑↑↑ : erhöht

↑↓↑ : erniedrigt

0 : kein Effekt

Art und Funktion. Weitere Studien zur besseren Unterscheidung erscheinen aber noch erforderlich.

Auch ist auf die zum Teil enge Verknüpfung von Rezeptoren verschiedener Neurotransmitter hinzuweisen, z.B. die enge Verknüpfung von 5-HT-Rezeptoren mit dem DA-System (124).

Nach der Rezeptor-Hypothese bewirkt ein vermehrtes Neurotransmitterangebot an den postsynaptischen Rezeptor eine Sensibilitätsabnahme desselben. Es wird aber auch über einen "Feedback"-Mechanismus die Synthese bzw. Freisetzung des Neurotransmitters im präsynaptischen Neuron vermindert, was schließlich zu einem nun verringerten Transmitterangebot führt. Umgedreht führt eine Verminderung des Neurotransmitters zu einer gesteigerten Empfindlichkeit des postsynaptischen Rezeptors.

Vermindertes Amin-Angebot bzw. Rezeptor-Empfindlichkeit müßten so zum funktionell gleichen Ergebnis führen. Für die endogene Depression wäre aber die Empfindlichkeitsveränderung des Rezeptors als ursächlich anzusehen, also im Sinne der "low-sensitivity-depression" nach ASHCROFT (10). Hierauf scheinen auch einige neuroendokrinologische Studien hinzudeuten (siehe dort). Neurotische oder reaktive Depressionen ließen sich als durch präsynaptisch bedingtes, vermindertes Aminangebot auffassen.

Wie die Empfindlichkeitsveränderungen letztlich ausgelöst werden, ist zur Zeit Gegenstand der Forschung. Es liegen aber Hinweise einerseits für Änderungen in der Zahl der Rezeptoren (18, 292), andererseits für die Beteiligung von endogen gebildeten Polypeptiden bei der Aktivierung der Rezeptoren vor (45, 68).

Mit Hilfe der Katecholamin- und Serotonin-Hypothese sind eine ganze Reihe von Beobachtungen nicht zu erklären. Dazu gehören die zeitliche Diskrepanz zwischen pharmakologischer Sofortwirkung und klinischer Wirkung (allgemeiner Erfahrungswert ca. 14 Tage), die antidepressive Wirkung von Iprindol, das nicht auf den Aminstoffwechsel einwirkt, die Veränderung des Amin-Stoffwechsels in die gleiche Richtung, wie sie als pathologisch von den Amin-Hypothesen beschrieben wird. Auch der rasche Übergang ("switch-process") von der depressiven in die manische Phase bei bipolaren Patienten mit nur geringem Anstieg des Amin-Stoffwechsels läßt sich mit der klassischen Hypothese schlecht erklären (43, 45).

Die Rezeptor-Hypothese bietet aber Erklärungsmöglichkeiten an. Die Zeit bis zur klinischen Wirksamkeit der verschiedenen Antidepressiva ist danach auf eine allmähliche Empfindlichkeitsveränderung des postsynaptischen Rezeptors zurückzuführen. Auch läßt sich die Wirkung von Iprindol durch Angriff am Rezeptor erklären.

Die Veränderungen des Amin-Stoffwechsels in die gleiche Richtung, wie sie als pathologisch nach den Amin-Hypothesen gefordert werden, könnten darin ihre Erklärung finden, daß bei Vorliegen einer erhöhten Empfindlichkeit des postsynaptischen Rezeptors durch Einwirken von Antidepressiva eine Empfindlichkeitsverminderung eintritt, die über einen negativen "Feedback"-Mechanismus zu einer verminderten Aminosynthese bzw. Freisetzung im präsynaptischen Neuron führt.

Der Übergang von der depressiven in die manische Phase kann möglicherweise auf eine Überempfindlichkeit des

Rezeptors zurückzuführen sein. Bei der Rückbildung der manischen Symptomatik könnte dann eine relative, verminderte Empfindlichkeit des Rezeptors eine Rolle spielen.

Die bei affektiven Störungen postulierten Veränderungen der Rezeptorensensibilität sind eigentlich erst in den letzten Jahren vermehrt untersucht worden und bedürfen sicherlich noch weiterer Studien.

Bei den bisher vorliegenden Ergebnissen muß berücksichtigt werden, daß sie zumindest zum Teil noch spekulativen Charakter haben.

Die komplizierten Steuerungs- und Regulationsvorgänge im präsynaptischen Teil (präsynaptische Rezeptoren mit Einfluß auf Transmittersynthese und Freisetzung), im synaptischen und postsynaptischen Bereich sind bisher nur in Ansätzen bekannt. Dennoch scheinen sich die Vorstellungen der Rezeptor-Hypothese als wertvoll zu erweisen für die weiteren Untersuchungen der biochemischen Grundlagen der endogenen Depression.

8. Neuroendokrinologisch-klinische Untersuchungen zur endogenen Depression

8.1. Einleitung

Da Störungen im Bereich der Hypophyse und des Hypothalamus (auf dessen engen anatomisch-funktionellen Zusammenhang mit dem monoaminergen Neuronensystem an anderer Stelle bereits hingewiesen wurde) häufig mit Störungen von viszeralen Funktionen wie Schlaf, Appetit, der Libido und der Potenz usw. einhergingen, ähnliche Symptome aber auch bei der endogenen Depression zu beobachten waren, lag die Überlegung nahe, sich näher mit den neuroendokrinologischen Funktionen bei manischen und depressiven Patienten zu beschäftigen (54, 238, 246, 258, 259). Durch die großen Fortschritte in der neuroendokrinologischen Forschung wurde diese Forschungsrichtung auch für die Untersuchung der vermuteten biochemischen Grundlagen der endogenen Depression immer interessanter.

Die Einführung radioimmunologischer Bestimmungsmethoden und bestimmter Stimulationstests ergab neue und erfolgversprechende Ausgangspunkte für die Untersuchung der bei affektiven Störungen beteiligten Funktionsstörungen des ZNS. Hiermit war es nun möglich, die Funktionsfähigkeit bestimmter, an der Hypophysenhormonausschüttung beteiligter Neuronensysteme zu untersuchen bzw. auch zu testen.

Im Mittelpunkt der zahlreichen Studien stehen neben einigen anderen Neurohormonen das Hypothalamus-Hypophysen-

Nebennierenrinden-System, das Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-System und das Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System.

8.2. Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN)

8.2.1. Regulation

Bekanntlich wird die Cortisolausscheidung der Nebennierenrinde durch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) gesteuert, das seinerseits aus dem Hypophysenvorderlappen stammt. Die Ausschüttung des ACTH unterliegt der Kontrolle durch das Corticotropin-releasing-hormone (CRH), das vom Hypothalamus aus über das Pfortadersystem der Hypophyse ACTH freisetzt.

Im Hypothalamus bewirken verschiedene Neuronensysteme die CRH-Freisetzung. Mit dem Pfortadergefäßsystem steht das CRH-freisetzende Neuron in direkter Verbindung. Durch Einwirkung serotonerger Neurone unter Zwischenschaltung eines cholinergen Interneurons sowie autonomer cholinерger Neurone, kommt es zur CRH-Ausschüttung. Gehemmt werden kann die CRH-Sekretion durch noradrenerge Neurone. Das CRH-Neuron bildet mit einer Collateralen über ein inhibitorisches GABA-(Gamma-Amino-Buttersäure)Neuron einen negativen Feedback-Mechanismus. Ein weiteres GABA-Neuron wirkt ebenfalls hemmend, und zwar auf das präsynaptische Ende des CRH-Neurons (141) (siehe Abb. 10).

inhibitorisches Neuron
exzitatorisches Neuron

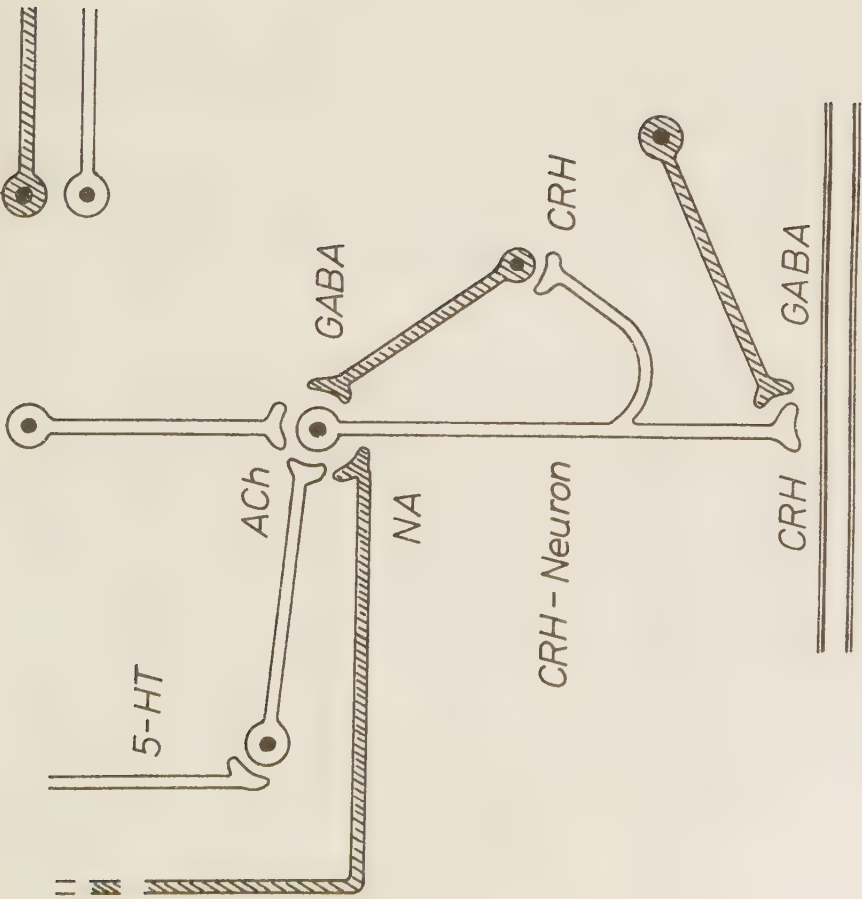


Abb. 10: Hypothetisches Modell
der CRH - Regulation
nach JONES et al., 1976
(138)

ACh : Acetylcholin
CRH : Corticotropin-
releasing Hormon,
GABA: Gammaaminobuttersäure
5-HT: Serotonin, NA:
Noradrenalin

Portalvenenkapillare

Bei gesunden Versuchspersonen unterliegt die Cortisolausscheidung im Plasma zirkadianen Rhythmen, und es treten etwa 7 - 9 Phasen mit vorübergehender Cortisol-Sekretions-Erhöhung (sogenannte episodische Sekretion) auf (131, 252). Von niedrigen Werten aus steigt der Plasma-Cortisol-Spiegel gegen 02.00 Uhr allmählich an, gegen 04.00 Uhr nimmt er beschleunigt mit Spitzenwerten gegen 08.00 Uhr zu, fällt dann langsam im Verlauf des Tages ab und erreicht gegen 02.00 Uhr nachts wieder seinen niedrigsten Wert. Die entsprechenden Urinspiegel sind gegenüber den Plasma-Spiegeln um drei Stunden verspätet (98)

8.2.2. Studien zum Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN)

Beim Morbus Cushing und beim Morbus Addison sind seit langem depressive Zustandsbilder bekannt (58). Beiden Erkrankungen ist eine vermehrte ACTH-Ausscheidung gemeinsam (238).

Unter Berücksichtigung des Unterschiedes zwischen dem Morbus Cushing und dem Cushing-Syndrom (erstere wird durch Störungen im limbischen System verursacht, das letztere beruht auf Cortisolüberproduktion anderer Genese) konnte CARROLL, 1977, bei Durchsicht der Literatur hauptsächlich einen Zusammenhang aufzeigen zwischen dem Morbus Cushing und Depressionen. Morbus Addison, Morbus Cushing und das Cushing-Syndrom gehen mit Depressionen und erhöhter HHN-Aktivität einher (CRH und ACTH erhöht) (Einzelheiten siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Depression und Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System nach CARROL, B. J., 1977 (58), p. 279

	CRH	ACTH	Cortisol	Depression und Suicid
Diencephaler Morbus Cushing				
1. unbehandelt	++	++	++	++
2. nach Adrenalectomie (mit Steroidsubstitution)	+++	+++	normal	++
Morbus Addison	+++	+++	0	+++
Cushing-Syndrom				
1. Ektopische ACTH-Produktion	0	+++	++	0
2. Nebennierenrinden-Carcinom	0		+++	0
Kongenitale Nebennierenrinden-Hyperplasie	normal	normal	+++ ¹⁾	0

1) : Cortisol + 11-Desoxycortisol
 ACTH: Adrenocorticotropes Hormon
 CRH : Corticotropin-releasing-Hormon
 0 : unverändert
 ++ : erhöht

Bei der Behandlung von Patienten mit Cortisolderivaten konnte beobachtet werden, daß in einer Reihe von Fällen Euphorie auftrat. Es wurden aber auch gegenteilige Beobachtungen gemacht (58, dort auch weitere Literatur). Nach VON ZERSSEN, 1976, sind Behandlungsversuche bei Depressionen mit künstlichen Glucocorticoiden erfolglos. Im Rahmen der Behandlung anderer Erkrankungen können zu Beginn einer Glucocorticoid-Therapie Affektstörungen mehr im Sinne einer Manie, bei chronischer Verabreichung mehr in Richtung Depression auftreten.

GIBBONS (108) konnte 1964 bei der Untersuchung von depressiven Patienten erhöhte Cortisol-Sekretionsraten zeigen, die sich bei klinischer Besserung normalisierten. Dieses Ergebnis konnte in den folgenden Jahren von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt werden (51, 80, 84, 98, 246, 248, 249).

Während in den älteren Arbeiten die Cortisol-Befunde nur auf der Untersuchung weniger Proben beruhten, untersuchte SACHAR, 1973 b, die 24-Stunden-Cortisolausscheidung im Plasma mit einem Dauerkatheter, aus dem alle 20 Minuten Proben entnommen wurden. Die depressiven Patienten zeigten dabei eine substantiell erhöhte Cortisolausscheidung und eine vermehrte episodische Sekretion, die auch um Minuten verlängert war. Die Cortisolausscheidung war vor allem am späten Nachmittag, am Abend und in den frühen Morgenstunden erhöht, zu Zeiten also, zu denen sonst die Cortisolsekretion minimal ist (259). Als Ursache für die erhöhte Cortisolproduktion wurde das Ausbleiben der normalerweise bestehenden zentralen Hemmung des HHH-Systems angesehen (252, 255, 257, 258). Die gegenüber Normalpersonen bei depressiven Patienten veränderten Cortisolsekretionsprofile ähneln denen beim Morbus Cushing (58). Die

vermehrte Cortisolausscheidung bei depressiven Patienten äußert sich in erhöhten Spiegeln von freiem und totalem Cortisol im Plasma, erhöhten Cortisolspiegeln im Liquor und erhöhter Ausscheidung von freiem Cortisol im Urin (53, 56, 57).

Für die Richtigkeit der Annahme, daß bei endogen depressiven Patienten Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem vorliegen, sprechen auch einige dieses System beeinflussende Tests.

Dexamethason ist ein künstliches Glucocorticoid, das eine etwa 25mal stärkere Wirkung als Cortisol besitzt. Diese Eigenschaft wird beim Dexamethason-Suppressionstest verwandt. Hierbei hemmt Dexamethason durch negative Rückkopplung die Freisetzung des CRH und damit des ACTH's, und dies bereits in Dosierungen, die die Cortisolausscheidung im Urin nicht beeinflussen. Wenn der Regulationskreis ACTH-Nebennierenrinde ungestört ist, kommt es zum Absinken der Corticoide im Plasma und im Urin (76, 220). Bei endogen depressiven Patienten war die sonst normale Suppressionswirkung durch Dexamethason verkürzt ("early-escape"-Phänomen) (49, 54, 55). Hierdurch unterschieden diese Patienten sich von neurotisch depressiven Patienten und Kontrollpersonen.

Metopiron (Methopyrapon) hemmt die 11-beta-Hydroxylase in der Nebennierenrinde und bewirkt so ein Absinken des Plasma-Cortisolspiegels. Dadurch nimmt die negative Rückkoppelungswirkung auf die CRH-Freisetzung ab, und es wird vermehrt CRH, ACTH und Cortexolon im Urin ausgeschieden (220). Bei depressiven Patienten war dieser Test normal (34).

Auch im ACTH-Test (vor und nach ACTH-Stimulation der Nebennierenrinde werden die Steroide im Blut und/oder im 24-Stundenurin bestimmt (220)) ergaben sich bei depressiven Patienten keine pathologischen Werte (84). Die Ergebnisse im Metopiron- und ACTH-Test sprechen gegen eine Störung der Nebennierenrinde.

Das HHN-System kann durch insulininduzierte Hypoglykämie angeregt werden. Endogen depressive Patienten wiesen nach i.v. Gaben von Insulin deutlich geringere Plasma-Cortisolkonzentrationen auf als Kontrollpersonen. Neurotisch depressive Patienten zeigten sogar gegenüber den Kontrollpersonen erhöhte Plasma-Cortisolspiegel (217).

8.2.3. Diskussion

Gesichert erscheinen zur Zeit die erhöhte Cortisolsekretion, die veränderten Sekretionsprofile, die sehr frühzeitig nachlassende Suppressionswirkung des Dexamethasons und die geringere Plasmakonzentration des Cortisols nach insulininduzierter Hypoglykämie bei endogen depressiven Patienten.

Gegen die Argumentation, daß die erhöhten und veränderten Cortisolsekretionen letztlich nur auf Streßwirkung zurückzuführen seien, sprechen folgende Beobachtungen:

1. Auch während der Schlafperiode treten die Veränderungen der Cortisolsekretion auf (252).
2. Diese Veränderungen lassen sich auch bei apathischen Patienten nachweisen (258).

3. Durch Sedativa sind diese Veränderungen nicht zu beheben (289).

Etwa 65 % der endogen depressiven Patienten weist obige Veränderungen auf (59).

Störungen des HHN-Systems bestehen bei der endogenen Depression wie auch beim Morbus Cushing. Weitere bei den Erkrankungen gemeinsame Phänomene sind: Reduzierte Wachstumshormonausschüttung auf Hypoglykämie, geringere Wachstumshormonausschüttung in der Nacht, geringere Wachstumshormonsekretion auf L-DOPA sowie reduzierter synchronisierter Schlaf (58). Möglicherweise liegen bei beiden Erkrankungen zumindest zum Teil gleiche ursächliche Störungen im Hypothalamus bzw. limbischen Vorderhirn zugrunde.

Die vorliegenden Befunde weisen auf eine erhöhte CRH-Ausschüttung bei einem Teil der depressiven Patienten hin. Dies wird so gedeutet, daß die normalerweise bestehende Hemmung auf die CRH-Sekretion aufgehoben ist (58, 238, 259). Wenn das Regulationsmodell der CRH-Sekretion nach JONES et al., 1976, richtig ist, dann wären vor allem Störungen in den inhibitorisch wirksamen NA- und GABA-Neuronen bzw. in deren übergeordneten Zentren zu erwarten. Störungen in diesen Neuronensystemen ließen sich mit vermindertem Neurotransmitterangebot oder verringerter Rezeptorempfindlichkeit erklären. Es liegen bereits Befunde vor, die dies bestätigen können (219). Möglicherweise könnten Studien zur Rezeptorempfindlichkeit mit Substanzen, die die entsprechenden Rezeptoren erregen, wie z. B. Clonidin (44), oder blockieren, wichtige Erkenntnisse liefern. Unsere Kenntnisse über die genauen Regulationsvorgänge sind heute noch lückenhaft, u. a.,

welche Wirkung Rückkoppelungsvorgänge auf die Rezeptor-empfindlichkeit haben, so daß noch weitere Studien zu diesem Problem abgewartet werden müssen.

Mit Hilfe des Dexamethason-Suppressionstestes und der durch Insulin induzierten Hypoglykämie sind neuroendokrinologische Testverfahren gegeben, die es erlauben, endogen depressive von neurotisch depressiven Patienten zu unterscheiden. Es muß aber noch geprüft werden, ob diese Tests als allgemein anwendbare Diagnoseverfahren genutzt werden können.

8.3. Das Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-System (HHW)

8.3.1. Regulation

Das Wachstumshormon (Human Growth Hormone: HGH) wird aus der Hypophyse freigesetzt und unterliegt der Kontrolle durch das aus dem Hypothalamus stammende Releasing-Hormone (Growth hormone releasing factor: GRF) und dem ebenfalls aus dem Hypothalamus stammenden, inhibitorisch wirkenden Hormon (Growth hormone inhibiting factor = Somatostatin: GIF) (39, 173). An der Steuerung von GRF und GIF sind verschiedene Kerngebiete beteiligt: Hypothalamische Kerngebiete (Nucleus ventro-medialis, Nucleus arcuatus, Nucleus periventricularis, laterale und vordere Bezirke (z. B. noradrenerge Neurone aus dem Hirnstamm, dopaminerge aus dem Nucleus interpeduncularis und serotonerge aus den Nuclei raphé) sowie limbische Strukturen (264).

Ähnlich wie beim Cortisol weist das HGH eine episodische Sekretion auf. Zwischen 20 - 40 % des während 24 Stunden ausgeschiedenen HGH's wird in den ersten 1 1/2 Stunden des Nachtschlafes ausgeschieden (294).

Untersuchungen mit dem alpha-Blocker Phentolamin, dem alpha-Agonisten Clonidin, dem beta-Blocker Propanolol und dem beta-Agonisten Isoproterenol wiesen die Beteiligung von noradrenergen Neuronen bzw. der zugehörigen Rezeptoren an der HGH-Regulation nach. Dabei wirken alpha-Rezeptoren excitatorisch und beta-Rezeptoren inhibitorisch auf die HGH-Freisetzung (33, 103, 147). L-DOPA und Apomorphin (DA-Rezeptor-Stimulator) führten auch zu vermehrter HGH-Sekretion und wiesen so die Beteiligung dopaminerger Neurosensysteme nach (173, 203).

Mit Hilfe der Serotonin-Antagonisten Methysergid und Cyproheptadin und des 5-HT-Vorläufers 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) konnten eine Verminderung bzw. Erhöhung der HGH-Ausschüttung bei Hypoglykämie und damit auch die Beteiligung serotonerger Neurone nachgewiesen werden (32, 103).

Im Nucleus arcuatus soll GRF durch Einwirkung von NA-, DA-, 5-HT-Neuronen und durch einen mit den NA-Neuronen in engem funktionellen Zusammenhang stehenden Glukorezeptor freigesetzt werden und über das Pfortadersystem in die Hypophyse gelangen, wo dann das HGH sezerniert werden kann. Über die Regulationsvorgänge, die zur GIF-Freisetzung führen, ist wenig bekannt. GIF soll aber ebenfalls über das Pfortadersystem in die Hypophyse gelangen (103). (siehe auch Abb. 11). Wie bei den anderen hypophysären Neurohormonen besteht auch beim HGH ein negativer Rückkopplungsmechanismus (173).

GLUKOREZEPTOR

NUCLEUS ARCUATUS

GRH-

ZELLE

5-HT

NA

(+)

DA

GIF

3. VENTRIKEL

HYPOPHYSENVORDERLAPPEN

HGH

HYPOPHYSENPFORTADERGEFÄSS

Abb. 11: Hypothetisches Modell des Wachstumshormon-Systems:
Schnitt durch den Hypothalamus und Hypophyse (nach
GARVER, D. L. et al., Growth Hormone and Catechol-
amines in Affective Disease, Am. J. Psychiatry
132 : 11, 1975)

(+) : Excitatorische Synapse

☛ : Rezeptor

☛ : Systeme, in denen Störungen bei psychiatrischen
Erkrankungen vermutet werden

..... : Growth hormone inhibiting factor (GIF) im
Pfortaderblut

ooooo : Growth hormone releasing factor (GRH) im Pfortader-
blut

5-HT: Serotonin, NA: Noradrenalin, DA: Dopamin, HGH:
Wachstumshormon

Eine erhöhte HGH-Sekretion kann durch folgende Faktoren hervorgerufen werden: Streßwirkung, körperliche Aktivität, Fasten, Hypoglykämie, Oestrogene, Aminosäurezufuhr (z. B. Arginin), Schlafbeginn. Sie kann vermindert werden durch: Freie Fettsäuren, Glucagon, exogen zugeführtes Wachstumshormon, chronische Gaben von Glucocorticoiden, Hypothyreoidismus, Progesterongaben (103, 173).

TRH (Thyreotropin releasing hormone) kann die HGH-Sekretion hemmen, die Prolactin-Freisetzung aber stimulieren (168). Wie die Regulation des HGH's im einzelnen durch andere Hormone beeinflusst wird, ist weiter Gegenstand der Forschung (173).

8.3.2. Studien zum Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-System (HHW)

I. V. Applikation von Insulin bewirkt über Hypoglykämie eine vermehrte HGH-Ausschüttung. Damit steht ein Verfahren zur Verfügung, mit dem die Funktionsfähigkeit des HGH-Systems überprüft werden kann. Übereinstimmend konnten zahlreiche Arbeitsgruppen bei unipolar depressiven Patienten eine signifikant geringere HGH-Ausschüttung nach insulin-induzierter Hypoglykämie feststellen (51, 60, 83, 84, 204, 250).

Zum gleichen Ergebnis führten Untersuchungen bei manischen Patienten (60). Im Gegensatz zur Cortisolüberproduktion, die sich nach klinischer Besserung zurückbildet, ist es fraglich, ob die geringere HGH-Ausschüttung nach Hypoglykämie auch nach Besserung des Zustandbildes bestehen bleibt (84, 259). Bei depressiven Patienten waren die Reaktionen der Blutzuckerspiegel auf Insulin in der depressiven

Phase und nach klinischer Besserung unauffällig (84).

Während in früheren Arbeiten von geringerer HGH-Ausschüttung nach Gaben von L-DOPA bei unipolar depressiven Patienten und erhöhter Ausschüttung bei bipolaren Patienten berichtet wurde (251), ergaben neuere Studien widersprüchliche oder negative Ergebnisse (110, 111, 149, 192, 195, 254, 259).

Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen HGH-Sekretion und MHPG-Werten im Urin nach insulininduzierter Hypoglykämie konnte eine signifikante, lineare positive Korrelation zwischen diesen beiden Faktoren festgestellt werden, d. h. je geringer die HGH-Spitzenwerte waren, umso geringer waren auch die MHPG-Werte im Urin. Dies galt sowohl für unipolar wie auch für bipolar depressive Patienten, nur weisen die bipolaren Patienten insgesamt deutlich geringere HGH-Werte auf (103).

Studien, die sich mit der Auswirkung des Schlafes und der Hitzestimulation auf die HGH-Ausscheidung bei depressiven Patienten befaßten, ergaben Störungen der HGH-Sekretion mit signifikant niedriger HGH-Ausscheidung als Folge der Hitzestimulation (272).

Amphetamin ist eine Substanz, die hauptsächlich Noradrenalin und Dopamin aus den Nervenendigungen freisetzt (99). Um die Frage zu beantworten, ob Störungen der noradrenergen bzw. dopaminergen Neurone bei der HGH-Freisetzung endogen depressiver Patienten vorliegen, wurde Amphetamin-Sulfat intravenös appliziert und die HGH-Ausscheidung gemessen. Dabei zeigten endogen depressive Patienten signifikant verringerte HGH-Sekretion, während neurotisch de-

pressive Patienten signifikant erhöhte HGH-Sekretion aufwiesen (148).

In verschiedenen Studien wurde die Wirkung des Dopamin-rezeptorstimulators Apomorphin auf die HGH-Ausschüttung bei depressiven Patienten untersucht, und es wurden normale Werte gefunden. Dies wurde so gedeutet, daß keine Veränderungen an den DA-Rezeptoren vorliegen (60, 104, 192).

Wenn bei endogen depressiven Patienten eine geringere Empfindlichkeit von an der HGH-Ausschüttung beteiligter alpha-Rezeptoren vorliegen würde, dann sollten Untersuchungen mit alpha-Rezeptoren-Agonisten wie Clonidin eine verminderte HGH-Ausschüttung nachweisen (weitere Literatur zum Wirkungsmechanismus des Clonidins siehe 147, 282, 293).

MATUSSEK et al., 1977, konnten bei neun endogen depressiven Patienten zeigen, daß diese nach Clonidin signifikant weniger HGH ausschütteten. Auch Patienten mit schizoaffektiven Psychosen und Frauen in der Postmenopause, die der Kontrollgruppe angehörten, wiesen eine signifikant verringerte HGH-Ausschüttung auf.

Die Auswirkungen von TRH (Thyrotropin-releasing-hormone, das Thyrotropin (TSH) in der Hypophyse freisetzt) auf die HGH-Sekretion bei depressiven Patienten wurden von einer Arbeitsgruppe untersucht (169). I. v. Gaben von TRH riefen einen signifikanten Anstieg des HGH im Plasma hervor, während keine HGH-Veränderungen nach klinischer Besserung mehr erzielt werden konnten. Auch waren keine Unterschiede zwischen unipolar und bipolar depressiven Patienten festzustellen.

8.3.3. Diskussion

Bei der Betrachtung der verschiedenen Befunde zur verringerten HGH-Ausschüttung bei depressiven Patienten muß berücksichtigt werden, daß noch nicht alle an der HGH-Freisetzung beteiligten Regulationsmechanismen bekannt sind. Weitere Studien hierzu bzw. zu den beteiligten Neuronensystemen wären wünschenswert.

Auf die Bedeutung der richtigen Diagnosestellung bei der Patientenauswahl wurde bereits im Kapitel über die Katecholaminhypothese hingewiesen. Die allgemeinen Kriterien, nach denen die jeweilige Diagnose gestellt wurde, ist nicht aus jeder der vorliegenden Arbeiten ersichtlich, und es wäre allgemein zu fordern, daß man sich - jedenfalls solange keine bessere Klassifikation vorliegt - auf die der Weltgesundheitsorganisation (WHO) einigen sollte. Weitere Probleme liegen in der oft geringen Zahl der untersuchten Patienten sowie der Zusammensetzung der Patienten und Kontrollgruppen nach Alter und Geschlecht. Gerade bei den Studien zum HGH spielen in diesem Zusammenhang die Östrogene eine große Rolle, da durch sie die HGH-Ausscheidungen erhöht werden. In einigen Arbeiten wurden deswegen Patientinnen ausgewählt, die in der Postmenopause waren. Damit sollte der Östrogeneffekt weitgehend ausgeschlossen werden. Hierdurch wurde aber auch die Aufstellung vergleichbarer Patienten- und Kontrollgruppen erschwert.

Als allgemein gesichert erscheinen die Befunde, nach denen bei endogen depressiven Patienten die HGH-Sekretion nach insulininduzierter Hypoglykämie signifikant erniedrigt ist. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von CASPAR et al., 1977, die zum erstenmal von ähnlichen

Resultaten bei manischen Patienten berichteten. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur Katecholaminhypothese, nach der eine vermehrte oder zumindest normale HGH-Sekretion bei diesen Patienten zu erwarten gewesen wäre.

Die Resultate bei endogen depressiven Patienten lassen sich durch Annahme einer Störung aminerger Regulationsmechanismen erklären. Eine andere Erklärungsmöglichkeit hierfür wäre eine verstärkte GIF (Somatostatin)-Aktivität (157). Doch ist darüber z. Zt. nur wenig bekannt. Vorläufig bedürfen diese Befunde aber weiterer Untersuchungen und Bestätigung.

Die widersprüchlichen Ergebnisse bei den Studien zur HGH-Sekretion auf L-DOPA-Gaben beruhen wohl auf der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientenkollektive (einige Patientinnen in der Postmenopause, andere nicht) und auf der Tatsache, daß eine Arbeitsgruppe monoaminkontrollierte Diät verabreichte, während andere dies nicht taten (111).

Die Resultate der Versuche mit d-Amphetamin sind in Übereinstimmung mit der Katecholamin-Hypothese. Nach bisher vorläufigen Ergebnissen aus der gleichen Studie an nur zwei endogen depressiven Patienten wiesen diese bei Wiederholung des Tests im freien Intervall immer noch erniedrigte HGH-Ausschüttung auf.

Eine Erklärung hierfür liegt z. Zt. noch nicht vor. Beim Amphetamin ist neben seiner indirekten Stimulatorwirkung auf die Katecholaminfreisetzung auch die vermutlich hemmende Wirkung auf serotonerge und cholinerge Neurone zu berücksichtigen (202). Bemerkenswert ist aber die vermehr-

te HGH-Ausscheidung von neurotisch oder reaktiv depressiven Patienten auch gegenüber den Kontrollpersonen. Im Augenblick ist die Ursache dieses Phänomens noch nicht bekannt. Aber ähnlich dem Dexamethason-Test besteht mit dem Amphetamin-Stimulationstest die Möglichkeit, endogene von neurotisch bzw. reaktiv depressiven Patienten zu unterscheiden. Als Erklärung für die verminderte HGH-Sekretion kommen aufgrund des Amphetamin-Versuches entweder ein vermindertes Katecholaminangebot oder eine verringerte Rezeptorsensibilität in Frage. Zur Klärung dieser Frage bieten sich Studien mit Rezeptoragonisten an (siehe auch Kapitel über die Rezeptor-Hypothese).

Versuche mit dem selektiven Dopaminstimulator Apomorphin zeigten normale HGH-Sekretion, während Untersuchungen mit dem alpha-Rezeptoragonisten Clonidin signifikant erniedrigte HGH-Ausschüttung ergaben. Wie bereits erwähnt, wiesen diese Veränderungen auch schizoaffektive Patienten und auch der Teil der weiblichen Kontrollpersonen auf, der sich in der Postmenopause befand. Die Ergebnisse des Clonidin-Versuches deuten auf eine herabgesetzte Empfindlichkeit eines bei der HGH-Freisetzung beteiligten alpha-adrenergen Rezeptors hin. Vom Clonidin ist bekannt, daß es in niedrigen Dosierungen präsynaptisch und in höheren postsynaptisch wirkt. Außerdem hat es Einfluß nicht nur auf noradrenerge Neurone, sondern indirekt auch auf serotonerge (293). Möglicherweise hat dies auch eine Bedeutung bei der HGH-Freisetzung.

Warum schizoaffektive Patienten und Frauen in der Postmenopause sich genauso wie die endogen depressiven Patienten im Clonidin-Test verhalten, ist zur Zeit nicht zu erklären. Vielleicht handelt es sich hier, wie schon im Zusam-

menhang mit anderen Untersuchungen gezeigt, um eine spezielle Untergruppe von endogen depressiven Patienten wie auch von schizoaffektiven Patienten.

Daß Sensibilitätsveränderungen des alpha-adrenergen Rezeptors einzige Ursache der Störungen bei endogen depressiven Patienten sind, ist aufgrund der Ergebnisse des Clonidintestes und der Komplexität der HGH-Regulation weniger wahrscheinlich. Die erhöhten HGH-Konzentrationen im Plasma nach TRH-Gaben sind möglicherweise auf die Stimulierung des Katecholaminstoffwechsels im ZNS durch TRH zu erklären (169). Aber auch diese Befunde bedürfen weiterer Bestätigung und Untersuchungen.

Zusammenfassend ist zu sagen: Bei der endogenen Depression liegen offensichtlich Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-System vor. Diese Störungen scheinen im besonderen Maße mit dem an der HGH-Freisetzung beteiligten noradrenergen System zusammenzuhängen, wobei eine herabgesetzte Empfindlichkeit von alpha-adrenergen Rezeptoren möglich ist. Mit Hilfe des Amphetamin-Stimulationstestes lassen sich endogen von neurotisch depressiven Patienten unterscheiden.

Weitere Studien auf diesem sehr komplexen, aber auch erfolgversprechenden Gebiet sind notwendig, um unser Wissen über die neurobiologischen Grundlagen der affektiven Störungen zu erweitern.

8.4. Das Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System (HHS)

8.4.1. Regulation

Das im Hypothalamus gebildete Tripeptid Thyreotropin releasing hormone (TRH) erreicht über das Pfortadersystem die Hypophyse, wo es die Freisetzung des thyreotropen Hormons (TSH) auslöst. TSH selbst bewirkt die Ausschüttung von Trijodthyronin (T_3) und Tetrajodthyronin (T_4) aus der Schilddrüse. TRH hat keinen Einfluß auf die Basalsekretion des TSH, wohl aber auf die darüber hinausgehende Sekretion. Ähnlich wie bei den anderen Hypophysenhormonen besteht auch hier ein negativer Rückkoppelungsmechanismus der freien Schilddrüsenhormone auf die TSH-Produktion. TRH kann diesen hemmenden Einfluß aufheben und so eine vermehrte TSH-Sekretion bewirken (133, 220). Die TSH-Reaktion auf TRH wird verringert durch: Gaben von L-DOPA, Dopamin, Wachstumshormon, Somatostatin (GIF), Glucocorticoiden (133). TRH soll u.a. den synaptischen Übertragungsmechanismus beeinflussen, Noradrenalin freisetzen, die Acetylcholinesterase hemmen und möglicherweise auch katecholaminerge Rezeptoren stimulieren (133, dort auch weitere Literatur).

8.4.2. Studien zum Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System (HHS)

In der zusammenfassenden Arbeit von WHYBROW et al., 1969, wurde berichtet, daß Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen in auffällig hohem Maße psychische Störungen aufwiesen, wobei Depressionen häufig im Zusammenhang mit einem hypo-

thyreotischen Funktionszustand auftraten. PRANGE et al., 1969, konnte durch T_3 -Gaben die antidepressive Wirkung von Imipramin bei depressiven Frauen beschleunigen. Dieser Effekt wurde auch von anderen bestätigt (307).

Die Studien zu der in früheren Arbeiten beschriebenen antidepressiven Wirkung des TRH ergaben widersprüchliche Ergebnisse und sprechen mehr gegen einen antidepressiven Effekt (133, 158). In zahlreichen Studien wurde bei der Untersuchung der Wirkung von TRH auf endogen depressive Patienten eine verminderte Reaktion des TSH auf TRH-Gaben festgestellt (siehe zusammenfassende Arbeit von LOOSEN et al., 1976). Doch ist dies nur in etwa 25 - 50 % der endogen depressiven Patienten zu beobachten (154, 238). Diese verminderte TSH-Reaktion ließ sich in keinerlei Korrelation zu der Art (uni- oder bipolar) oder Schwere der Depression oder zur klinischen Besserung setzen. Der gleiche Effekt konnte aber auch bei Patienten mit einem Alkoholentzugssyndrom und bei einem Patienten mit einem Kleinefelter-Syndrom beobachtet werden (238, dort auch weitere Literatur).

Wie bereits im Kapitel über das Wachstumshormon dargestellt, kann TRH bei depressiven Patienten einen signifikanten HGH-Anstieg im Plasma hervorrufen (169). Auch signifikante Prolaktinanstiege im Plasma wurden beschrieben, aber es liegen auch genau entgegengesetzte Befunde vor (157).

Jüngste Arbeiten von LOOSEN et al., 1977, zur TSH-Reaktion auf TRH ergaben signifikante Unterschiede zwischen endogen depressiven und schizophrenen Patienten (endogen depressiv: Verminderte Reaktion; schizophren: Erhöhte Reaktion). GOLD et al., 1977, konnten eine signifikant negative Korre-

lation zwischen TSH-Reaktion und 5-HIES-Konzentration im Liquor bei unipolar depressiven Patienten nachweisen. Bipolare Patienten in der manischen Phase tendierten zu niedrigeren TSH-Reaktionen als in der depressiven Phase.

8.4.3. Diskussion

Bei den zahlreichen Arbeiten zu Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System wurden alle Patienten mit nachweisbaren Funktionsstörungen der Schilddrüse ausgeschlossen.

Auf die bei endogen depressiven Patienten erhöhten Cortisol-Spiegel wurde bereits eingegangen (siehe Kapitel über das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System). Da erhöhte Cortisol-Spiegel aber auch die TSH-Reaktion auf TRH vermindern können, ist dieser Effekt zumindest z. T. an der bei depressiven Patienten verminderten TSH-Reaktion beteiligt. Dagegen allerdings spricht, daß die erhöhten Cortisol-Spiegel sich nach klinischer Besserung zurückbilden, während die veränderte TSH-Reaktion bestehen bleibt (158). Zusätzlich ist noch zu berücksichtigen, daß mit zunehmendem Alter die TSH-Reaktion abnimmt (133).

Daß die veränderte TSH-Reaktion nur bei einem Teil der endogen depressiven Patienten zu beobachten ist, deutet darauf hin, daß dieses Patienten-Kollektiv möglicherweise eine besondere Untergruppe der depressiven Patienten darstellt.

Der von LOOSEN et al., 1977, beschriebene signifikante Unterschied zwischen depressiven und schizophrenen Patienten

ist aufgrund der geringen Anzahl der schizophrenen Patienten schwierig zu bewerten und bedarf weiterer Studien.

Wie bereits im Abschnitt über die Regulation dargestellt, vermögen L-DOPA und Dopamin-Gaben die TSH-Reaktion zu erniedrigen. Diese Tatsache in Verbindung mit der negativen Korrelation des TSH zur 5-HIES im Liquor sprechen für die Beteiligung dopaminerger und serotonerger (inhibitorisch wirkend) Neuronensysteme. Theoretisch käme auch die Einwirkung von Somatostatin (GIF) in Frage, das ja auch die TSH-Reaktion hemmt.

Ähnlich wie beim HGH-System, so ist auch beim HHS-System nicht nur ein hemmender Einfluß (siehe oben), sondern auch ein stimulierender Einfluß auf die TRH- bzw. TSH-Freisetzung anzunehmen. Wenn die TSH-Reaktion nun vermindert ist, könnte dies auch entweder auf ein vermindertes Neurotransmitterangebot oder auf eine verminderte Rezeptorempfindlichkeit zurückzuführen sein. Hierzu fehlen aber noch entsprechende Untersuchungen, um Genaueres darüber sagen zu können.

Im Augenblick scheint mit der TRH-Stimulation ein Test vorzuliegen, mit dem die Funktionsfähigkeit des Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Systems überprüft werden kann. Weitere Studien, in denen gleichzeitig mehrere neuroendokrinologische und monoaminerge Parameter untersucht werden, werden wahrscheinlich deutlich machen, welchen diagnostischen und prognostischen Wert dieser TRH-Stimulationstest hat.

8.5. Das Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-System (HHG)

8.5.1. Regulation

Zu den von der Hypophyse sezernierten Neurohormonen, die auf die Gonaden einwirken (die sogenannten Gonadotropine), gehören das Follikelstimulierende Hormon (FSH), das Luteinisierungshormon (LH) oder Zwischenzellenstimulierende Hormon (ICSH) und das Luteotrope Hormon (Prolactin). FSH und LH unterliegen dem stimulierenden Einfluß entsprechender Releasing-Faktoren, nämlich dem FSH-releasing-factor (FRF) und dem LH-releasing-factor (LRF). Die Prolactin-Sekretion wird durch den Prolactin-inhibiting-factor (PIF) kontrolliert und durch CA- und 5-HT-Neurone stimuliert (220, 319). Östradiol wirkt hemmend auf die LH-Freisetzung. Deswegen weisen Frauen in der Postmenopause, bei denen die Östradiol-Produktion abfällt, eine gesteigerte LH-Sekretion auf. Adrenerge und cholinerge Neurone sollen einen stimulierenden Effekt, dopaminerge Neurone eine hemmende Wirkung auf die LH-Freisetzung haben (109, 203, 256). Schlaf, Streßbelastung und Östrogengaben führen zu einer erhöhten Prolactinausscheidung. PIF dagegen unterliegt dem hemmenden Einfluß von dopaminergen Neuronensystemen (257).

Je nach Geschlecht regen FSH und/oder LH die Bildung der jeweiligen Geschlechtshormone Östrogene bzw. Progesterone oder Testosteron an.

8.5.2. Befunde zum Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-System (HHG)

Das häufig beschriebene Auftreten von Depressionen bei Frauen wird oft mit Hormonspiegeländerungen in Verbindung gebracht (siehe auch die neuere, zusammenfassende Arbeit von PRANGE et al., 1977). Diese Veränderungen sind vor allem während der prämenstruellen Phase, der postpartalen Periode und in der Menopause zu beobachten.

Über den Zusammenhang zwischen Störungen im HHG-System und der endogenen Depression liegen nur wenige Arbeiten vor.

Bei der Untersuchung der LH-Sekretion von unipolar depressiven Frauen in der Postmenopause konnten signifikant erniedrigte LH-Konzentrationen im Plasma festgestellt werden (2, 259). Auch nach klinischer Besserung schien sich dies nicht zu ändern.

Bei männlichen Patienten dagegen (unipolar, bipolar und manisch) wurden bis auf zwei Patienten mit erhöhten LH-Spiegeln, wovon der eine Patient unipolar depressiv, der andere manisch war, nur normale LH-Spiegel beobachtet (24). In der gleichen Arbeit wurde LRF auf seine antidepressive Wirkung untersucht. Obwohl Besserung des klinischen Zustandsbildes erreicht wurde, waren die Ergebnisse nicht signifikant.

Prolactin-Basiswerte waren in einer Studie mit endogen depressiven Patienten (uni- und bipolar) erhöht, aber nicht signifikant. Durch L-DOPA trat bei den gleichen Patienten eine normale Prolactin-Suppression auf (251).

In einer anderen Studie wiesen bipolare Patienten eine signifikant erhöhte Prolactin-Suppression auf L-DOPA auf (110). Dieses Ergebnis konnte aber in einer anderen Arbeit nicht bestätigt werden (195).

Versuche, die antidepressive Wirkung von Imipramin durch Gaben von Äthinylöstradiol bzw. Methyltestosteron zu verstärken, waren wenig erfolgreich (238).

Bei männlichen depressiven Patienten waren die Testosteron-Spiegel im Plasma und Urin normal (253).

8.5.3. Diskussion

Die im Gegensatz zu männlichen Patienten bei unipolar depressiven Frauen in der Postmenopause erniedrigten LH-Spiegel stehen im Widerspruch zu der Beobachtung, daß in der Postmenopause wegen der ausfallenden Östradiolproduktion die LH-Spiegel erhöht sein müßten. Da die LH-Freisetzung durch noradrenerge Neurone kontrolliert wird, liegt die Vermutung nahe, daß bei den unipolar depressiven Frauen eine verminderte NA-Aktivität an funktionell wichtigen Stellen vorliegt. Dies wäre im Einklang mit der Katecholamin-Hypothese. Theoretisch wäre allerdings auch bei dem postulierten inhibitorischen Effekt von DA-Neuronen eine verstärkte Aktivität dieses Transmittersystems anzunehmen.

Warum bei männlichen Patienten die LH-Sekretion normal ist, ist nicht ganz klar. Möglicherweise beruht dies auf höheren Östradiolspiegeln.

Doch bevor hierzu genauer Stellung bezogen werden kann, müssen noch weitere Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex abgewartet werden.

Die Ergebnisse, die die Prolactin-Sekretion betreffen, sind widersprüchlich. Zum Teil dürfte dies an der unterschiedlichen Zusammensetzung der untersuchten Patientenkollektive wie auch an Streßeinwirkungen und unterschiedlichen Östrogenspiegeln liegen.

Zur Zeit liegen auch noch zu wenig Untersuchungen zur Frage vor, inwieweit bei der endogenen Depression die Sexualhormonspiegel verändert sind.

Die Ergebnisse der LH-Studien sprechen aber ähnlich wie bei anderen neuroendokrinologischen Untersuchungen für eine Störung im hypothalamisch-hypophysären System.

Bei zukünftigen Studien wäre die gleichzeitige Erfassung mehrerer neuroendokrinologischer Parameter wünschenswert, um überhaupt zu sehen, wie Störungen in den verschiedenen Neurohormonsystemen zusammenhängen.

8.6. Weitere neuroendokrinologische Studien

8.6.1. Melatonin

Stoffwechsel und allgemeine physiologische Funktion des Epiphysenhormons Melatonin wurden bereits im Kapitel über den Serotonin-Stoffwechsel dargestellt (siehe dort).

Melatonin bewirkt bei normalen Versuchspersonen eine verminderte corticale Aktivität, vermehrten Schlaf und vermehrten α -Rhythmus (305). Da Schlafstörungen ein wichtiges Symptom bei der endogenen Depression darstellen, untersuchte CARMAN et al., 1976, die Wirkung von Melatonin bei sechs depressiven Patienten. Es wurden eine Verschlechterung des depressiven Zustandsbildes, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust und ein Ansteigen der 5-HIES im Liquor beobachtet. Melatonin ist demnach als Antidepressivum nicht geeignet.

Studien, nach denen Melatonin die Konzentrationen von Monoaminen wie Serotonin im Hypothalamus erhöht (4), und der depressive Effekt von Melatonin stehen im Widerspruch zur Monoamin-Defizit-Hypothese der endogenen Depression, nach der ja durch die Monoaminerhöhung eine Besserung des Zustandes erreicht werden müßte. Vielleicht spielt hierbei auch die Erhöhung der Gamma-Amino-Buttersäure durch Melatonin eine besondere Rolle (4).

8.6.2. Releasing Factor des Melanozyten-Stimulierenden Hormons

Inwieweit der angebliche depressive Effekt des Melanocyte-stimulating-hormone-release-inhibiting-factor (MIF) sich bestätigen läßt, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben (82).

8.6.3. Parathormon

Bei Patienten, die infolge eines Hyperparathyreoidismus eine Hypercalcämie aufwiesen, wurden häufig depressive Zustandsbilder beschrieben (106, dort auch weitere Literatur). Um deswegen den Zusammenhang zwischen Stimmung und Calcium zu untersuchen, verabreichten GERNER et al., 1977, endogen depressiven Patienten Parathormon. Zwar wurde das Serum-Calcium erhöht, aber es konnten keine Stimmungsänderungen beobachtet werden. Das Ergebnis dieser Einzelstudie ist schwer zu beurteilen. Möglicherweise stellen die Veränderungen der Calcium-Spiegel nur relativ unbedeutende, sekundäre Erscheinungen bei endogen depressiven Patienten dar.

8.6.4. Prostaglandin F

Prostaglandine sind an prä- und postsynaptischen Regulationsprozessen des synaptischen Übertragungsmechanismus beteiligt (siehe auch den Abschnitt über die Katecholaminfreisetzung). Da Störungen in der Neurotransmitterübertragung als Ursache bei der endogenen Depression vorstellbar sind und die Prostaglandine vom Typ F (PGF) an den synaptischen Prozessen beteiligt sind, studierten GROSS et al., 1977, als erste die PGF-Konzentrationen im Liquor bei endogen depressiven Patienten. Es wurden nur normale Liquor-PGF-Konzentrationen gefunden. Diese Arbeit ist bisher die einzige zu diesem Thema und weitere Studien müssen noch abgewartet werden.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollen anhand der Literatur die jüngsten Forschungsergebnisse der biochemischen und neuroendokrिनologischen Untersuchungen bei depressiven Patienten zusammengestellt werden.

Dazu werden zuerst Katecholamin- und Serotoninstoffwechsel im Gehirn dargestellt. Anschließend werden die Befunde aufgezeigt, erläutert und diskutiert, die für oder gegen die Katecholamin-, Serotonin-, Phenyläthylamin-, Acetylcholin- und Rezeptor-Hypothese der endogenen Depression sprechen. Unter Berücksichtigung dieser verschiedenen Hypothesen werden die neuroendokrिनologisch-klinischen Studien bei endogen depressiven Patienten dargestellt und diskutiert.

Die Katecholamin-Hypothese besagt, daß in der Depression ein Katecholamin-Defizit an funktionell wichtigen Stellen vorliegt, wohingegen in der Manie ein Katecholamin-Überschuß vorkommt.

Post-mortem-Studien der Gehirne vermutlich endogen depressiver Patienten ergaben normale Befunde bezüglich des Katecholamingehaltes. Untersuchungen des Hauptabbauproduktes des Noradrenalins im Gehirn, nämlich des 3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl-glykols (MHPG), im Liquor zeigten keine klaren Veränderungen, im Urin dagegen signifikant verringerte MHPG-Ausscheidung bei einigen bipolar depressiven Patienten. Die antidepressive Wirkung verschiedener Anti-

depressiva und der Monoaminoxidasehemmer beruht u.a. neben postsynaptischen Wirkungen auf der Beseitigung eines Amindefizites durch die Hemmung des Wiederaufnahmemechanismus für Monoamine bzw. die Hemmung des Abbauenzyms Monoaminoxidase. Klinische Studien mit dem Noradrenalin-Vorläufer L-DOPA zeigten keinen antidepressiven Effekt. Untersuchungen mit den Katecholamin-Synthesehemmern alpha-Methyl-paratyrosin (α MPT) und Fusarsäure ergaben eine Abnahme der MHPG-Ausscheidung im Urin ohne einheitliche Veränderung des psychopathologischen Befundes. Bei Studien des Abbauenzyms Monoaminoxidase (MAO) aus den roten Blutplättchen wiesen bipolar depressive Patienten geringere Werte auf, während sich bei Untersuchungen des anderen Abbauenzyms, der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT), keine einheitlichen Befunde ergaben. Unipolar depressive Patienten zeigten eine signifikante Aktivitätsverminderung der Dopamin-beta-hydroxylase.

Von der Katecholamin-Hypothese sind folgende Befunde schwer zu erklären: Die große zeitliche Diskrepanz bei der Anwendung von Antidepressiva zwischen biochemischer Sofortwirkung und klinisch-therapeutischer Wirkung und die therapeutische Wirkungslosigkeit von L-DOPA.

Die Serotonin-Hypothese besagt, daß in der Depression und in der Manie ein funktioneller Mangel an Serotonin vorliegt.

Post-mortem-Studien der Gehirne vermutlich endogen depressiver Patienten sind in ihren Ergebnissen nicht einheitlich, tendieren aber in Richtung verminderten Serotoningehaltes der Gehirne. Liquor-Untersuchungen ergaben eine bimodale Verteilung für das Hauptabbauprodukt des Serotonins im Gehirn, der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), d. h. bei

einem Teil der depressiven Patienten liegt wohl ein geringerer Serotoninstoffwechsel vor, während bei dem anderen Teil ein relativ normaler Serotoninstoffwechsel zu finden ist. Mit Hilfe der Probenecid-Technik (Probenecid hemmt den 5-HIES-Abtransport aus dem Liquor) konnte bei einigen depressiven Patienten eine verminderte 5-HIES-Akkumulation nachgewiesen werden. In Untersuchungen mit dem Serotonin-Synthesehemmer Para-chlorophenylalanin (PCPA) zeigten Patienten, die sich zuvor unter antidepressiver Therapie wesentlich gebessert hatten, wieder depressive Zustandsbilder.

In klinischen Studien mit den Serotonin-Vorläufern L-Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) werden deren therapeutische Wirksamkeit wie auch das Gegenteil berichtet. L-Tryptophan war bei einigen manischen Patienten therapeutisch wirksam.

Von der Serotonin-Hypothese lassen sich folgende Befunde schwer erklären: Die große zeitliche Diskrepanz bei trizyklischen Antidepressiva zwischen biochemischer Sofortwirkung und klinisch-therapeutischer Wirkung, durch erfolgreiche antidepressive Therapien Beeinflussung der 5-HIES-Akkumulation genau in die entgegengesetzte Richtung, wie sie nach der Serotonin-Hypothese zu erwarten wäre.

Die Phenyläthylamin-Hypothese besagt, daß in der Depression ein Mangel an Phenyläthylamin (PEA) und in der Manie ein PEA-Überschuß vorliegt.

Über die physiologische Rolle des PEA im menschlichen Organismus ist zur Zeit noch wenig bekannt, aber Untersuchungen des Urins bei depressiven Patienten auf PEA ergaben

erniedrigte PEA-Konzentrationen. Bei erfolgreicher antidepressiver Therapie bzw. Gaben von d- und dl-Phenylalanin normalisierten sich die PEA-Werte.

Die Acetylcholin-Hypothese besagt, daß in der Depression Acetylcholin (ACh)-Mangel und in der Manie ACh-Überschuß vorherrscht.

In einer Post-mortem-Studie wurden in Gehirnen endogen depressiver Patienten erniedrigte Cholinacetyltransferase-Aktivitäten festgestellt (Cholinacetyltransferase ist ein Aufbauenzym des ACh). Bei Manikern konnte eine Verringerung der manischen Symptome (vor allem die Motorik betreffend) durch Gabe des Cholinacetylasehemmers Physostigmin erzielt werden. Bei Patienten mit durch Neuroleptika induzierten Dyskinesien bewirkten orale Cholingaben Depressionen. ACh scheint nur im Zusammenhang mit anderen Neurotransmittersystemen eine Rolle bei der endogenen Depression zu spielen.

Die Rezeptor-Hypothese besagt, daß affektive Störungen mit Sensibilitätsveränderungen an postsynaptischen Rezeptoren einhergehen.

Diese erst in den letzten Jahren immer mehr in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses geratene Hypothese beruht hauptsächlich auf tierexperimentellen und pharmakologischen Studien. Untersuchungen an verschiedenen Rezeptormodellen zeigten, daß die Wirkung verschiedener Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Heilkrampfbehandlung) auf Sensibilitätsveränderungen postsynaptischer Rezeptoren beruht. Es wurden sowohl erhöhte als auch verringerte Rezeptorensensibilität nach Behand-

lung mit Antidepressiva berichtet. Viele von den übrigen Hypothesen nicht erklärbare Befunde lassen sich mit der Rezeptor-Hypothese erklären. Danach ist bei den trizyklischen Antidepressiva die zeitliche Diskrepanz zwischen biochemischer Sofortwirkung und klinischer Wirkung auf allmähliche Sensibilitätsveränderungen des postsynaptischen Rezeptors zurückzuführen. Die durch Antidepressiva hervorgerufenen Veränderungen der Monoaminkonzentration in Richtung weiterer Verminderung, was im Widerspruch zur Monoamin-Defizit-Hypothese steht, läßt sich durch eine Abnahme der vorher erhöhten Rezeptorsensibilität erklären, die über einen negativen Rückkoppelungsvorgang zu einer verminderten Aminosynthese bzw. Freisetzung im präsynaptischen Neuron führt. Bei endogen depressiven Patienten befaßten sich klinische Studien zur Rezeptor-Hypothese in jüngster Zeit mit neuroendokrिनologischen Untersuchungen.

Bei den neuroendokrिनologisch-klinischen Untersuchungen stehen vor allem die Hypophysenvorderlappenhormone, deren Freisetzungshormone (releasing factors) und deren Beziehungen zu Störungen verschiedener Neurotransmittersysteme bei der endogenen Depression im Mittelpunkt.

Bei endogen depressiven Patienten zeigten sich Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HHN) durch erhöhte und veränderte Cortisolsekretion (veränderte Sekretionsprofile, erhöhte Plasmaspiegel an freiem und totalem Cortisol, erhöhte Cortisolspiegel im Liquor, erhöhte freie Cortisolspiegel im Urin). Mit Hilfe des Dexamethason-Suppressionstestes und insulininduzierter Cortisolsekretion ließen sich endogen von neurotisch depressiven Patienten unterscheiden. Die Störungen im HHN-System scheinen darauf zu beruhen, daß die normale Hemmwirkung

vor allem der katecholaminergen Neurone auf die Corticotropin-releasing-hormone Freisetzung ausbleibt.

Weiter wiesen endogen depressive Patienten Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-System (HHW) auf. Bei insulininduzierter Hypoglykämie zeigten diese Patienten signifikant geringere Wachstumshormon (HGH)-Sekretion. Im Amphetamin-Stimulationstest wiesen endogen depressive Patienten eine geringere HGH-Sekretion auf, während neurotisch depressive erhöhte HGH-Sekretion aufwiesen. In einer Studie mit dem alpha-Rezeptor-Agonisten Clonidin wurden erniedrigte HGH-Sekretionen bei endogen depressiven Patienten, Patienten mit schizoaffektiven Psychosen und Frauen in der Postmenopause gefunden. Dieses Ergebnis deutet auf die verminderte Sensibilität eines bei der HGH-Freisetzung beteiligten alpha-adrenergen Rezeptors hin.

Ebenfalls ließen sich Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System (HHS) bei einem Teil der endogen depressiven Patienten nachweisen. Im TRH (Thyreotropin releasing hormone)-Stimulationstest zeigten diese Patienten eine verminderte Reaktion des thyreotropen Hormons (TSH) auf TRH. Signifikante Unterschiede bestanden nur zwischen endogen depressiven und schizophrenen Patienten.

Für Störungen im Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-System (HHG) sprach eine signifikant erniedrigte LH (Luteotropes Hormon)-Sekretion bei endogen depressiven Frauen in der Postmenopause. Studien der Prolactin-Sekretion ergaben widersprüchliche Ergebnisse.

Weitere neuroendokrinologisch-klinische Untersuchungen mit dem Epiphysenhormon Melatonin, dem Releasing Factor des

Melanozytenstimulierenden Hormons, dem Parathormon und den Prostaglandinen vom Typ F zeigten bisher keine signifikanten Ergebnisse.

Insgesamt gesehen sprechen die neuroendokrinologisch-klinischen Studien zur endogenen Depression für Störungen in der Regulation der verschiedenen Hypothalamus-Hypophysen-Systeme bzw. der daran beteiligten Neurotransmittersysteme. Dabei scheinen auch Sensibilitätsveränderungen postsynaptischer Rezeptoren eine Rolle zu spielen.

Mit dem Amphetamin-Stimulationstest, dem Dexamethason-Suppressionstest und insulininduzierter Cortisolsekretion lassen sich neurotische von endogen depressiven Patienten unterscheiden. Damit scheinen interessante diagnostische und prognostische Hilfsmittel für weitere Studien vorzuliegen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Akiskal, H. S., Mc Kinney, W. T., Jr.
Overview Of Recent Research In Depression, Integration
Of Ten Conceptual Models Into A Comprehensive Clinical
Frame. Arch. Gen. Psychiatry 32, 285 (1975)
2. Altman, N., Sachar, E. J., Gruen, P. H., Halpern, F.,
Eto, S.
Reduced Plasma LH-Concentrations In Postmenopausal
Depressed Women. Psychosom. Med. 37, 364 - 376 (1975)
3. Anden, N. E., Dahlström, A., Fuxe, K., Larsson, K.,
Olson, L. and Ungerstedt, U.
Ascending Monoamine Neurons To The Encephalon and Dience-
phalon. Acta physiol. scand. 67, 313 - 326 (1966)
4. Anton-Tay, F.
Pineal-Brain Relationships. In: The Pineal Gland (ed.
by G. E. W. Wolstenholme and J. Knight), pp. 213 - 220,
Churchill Livingstone, London 1971
5. Anton-Tay, R., Diaz, I. L., Fernandez-Guarciola, M.
On The Effects Of Melatonin Upon Human Brain: Its
Possible Therapeutic Implications. Life Sci. 10,
841 - 850 (1971)
6. Asberg, M., Cronholm, B., Sjöqvist, F., Tuch, D.
Relationsship Between Plasma Level And Therapeutic
Effect Of Nortriptyline. Brit. Med. J. III, 331 (1971)
7. Asberg, M., Träskman, L., Thorén, P.
5-HIAA In The Cerebrospinal Fluid, A Biochemical Suicide
Predictor? Arch. Gen. Psychiatry 33, 1193 - 1197 (1976)

8. Asberg, M.
Treatment Of Depression With Tricyclic Drugs - Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects. *Pharmakopsych.* 9, 18 - 26 (1976)
9. Ashcroft, G. W. et al.
5-Hydroxyindole Compounds In The Cerebrospinal Fluid Of Patients With Psychiatric Or Neurological Disease. *Lancet* 2, 1049 - 1052 (1966)
10. Ashcroft, G. W., Eccleston, D., Murray, L. G., Glen, A. I., Crawford, T. B. B., Pullar, I. A., Shields, P. J., Walter, D. S., Blackburn, I. M., Connechan, J., Lonergan, M.
Modified Amine Hypothesis For The Aetiology Of Affective Illness. *Lancet* ii, 573 - 577 (1972)
11. Axelrod, J.
Purification And Properties Of Phenylethanolamine-N-methyl-transferase. *J. Biol. Chem.* 237, 1657 - 1660 (1962)
12. Axelrod, J.
The Metabolism, Storage, And Release Of Catecholamines, Recent Prog. Horm. Res. 21, 597 (1965)
13. Axelrod, J.
Noradrenaline: Fate And Control Of Its Biosynthesis. *Science* 173, 598 - 606 (1971)
14. Axelrod, J.
The Pineal Gland: A Neurochemical Transducer. *Science* 184, 1341 - 1348 (1974)
15. Ayd, F. J.
Clinical Evaluation Of A New Tricyclic Antidepressant Iprindol. *Dis. Nerv. Syst.* 30, 818 - 824 (1969)

16. Baker, B. R. and Gibson, R. E.
Irreversible Enzyme Inhibitors. 181. Inhibition Of Brain Choline Acetyltransferase By Derivatives Of 4-Stilbazole. J. Med. Chem. 14, 315 - 322 (1971)
17. Baldessarini, R. J.
The Basis For Amine Hypotheses In Affective Disorders. Arch. Gen. Psychiat. 32, 1087 - 1093 (1975)
18. Banerjee, S. P., Kung, L. S., Riggi, S. J., Chanda, S. K.
Development of β -adrenergic Receptor Subsensitivity By Antidepressants. Nature Vol. 268, 455 - 456 (Aug. 1977)
19. Barker, L. A. and Mittag, T. W.
Comparative Studies Of Substrates And Inhibitors Of Choline Transport And Choline Acetyltransferase. J. Pharmacol. 192, 86 - 94 (1975)
20. Beckmann, H., Jones, C., Goodwin, F. K.
Unterschiedliche Ausscheidung von 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol im Urin und Ansprechen auf trizyklische Antidepressiva. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24, 1010, 7 (1974)
21. Beckmann, H., Goodwin, K.
Antidepressant Response To Tricyclics And Urinary MHPG In Unipolar Patients Clinical Response To Imipramine Or Amitriptycline. Arch. Gen. Psychiatr. 32, 17 (1975)
22. Beckmann, H. et al.
Urinary Excretion Of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in Depressed Patients: Modification By Amphetamine And Lithium. Biol. Psychiatry 11 (4), 377 (Aug. 1976)
23. Beckmann, H., Strauss, M. A., Ludolph, E.
DL-Phenylalanine In Depressed Patients: An Open Study. J. Neural Transmission 41, 123 - 134 (1977)

24. Benkert, O.
Studies On Pituitary Hormones And Releasing Hormones
In Depression And Sexual Impotence. In: Progress In
Brain Research, Vol. 42: Hormones, Homeostasis And The
Brain. Elsevier Scientific Publ. Co., Amsterdam 1975
25. Berneis, K. H., Da Prada, M., Pletscher, A.
Catecholamine Transport Through A Lipid Barrier.
Nature 4, 604 - 605 (1974)
26. Bernheimer, H., Birkmayer, W. and Hornykiewicz
Zur Biochemie des Parkinson-Syndroms des Menschen.
Klin. Wochenschrift 10, 465 - 469 (1963)
27. Berthelsen, S. and Pettinger, W. A.
A Functional Basis For Classification Of -Adrenergic
Receptors. Life Science Vol. 21, No 5, 595 - 606 (1977)
28. Beskow, J., Gottfries, C. G., Roos, B. E. and Winblad,
B.
Determination Of Monoamine And Monoamine Metabolites
In The Human Brain: Post Mortem Studies In A Group
Of Suicides And In A Control Group. Acta psychiat.
scand. 53, 7 - 20 (1976)
29. Bielski, R. J., Friedel, R. O.
Prediction Of Tricyclic Antidepressant Response, A
Critical Review. Arch. Gen. Psychiatry 33, 1479 - 1489
(1976)
30. Birkmeyer, W., Linauer, W.
Störungen des Tyrosin- und Tryptophan-Metabolismus bei
Depressionen. Arch Psychiat. Nervenkr. 213, 377 (1970)
31. Birkmayer, W. and Riederer, P.
Biochemical Post-Mortem Findings In Depressed Patients.
J. Neur. Transm. 37, 95 - 109 (1975)

32. Bivens, C. H., Lebovitz, H. E., Feldman, J. M.
Inhibition Of Hypoglycemia-Induced Growth Hormone
Secretion By The Serotonin Antagonists Cyproheptadine
And Methysergide. N. Eng. J. Med. 289, 236 - 239 (1973)
33. Blackard, W. G., Heidingsfelder, S. A.
Adrenergic Receptor Control Mechanism For Growth Hor-
mone Secretion. J. Clin. Invest. 47, 1407 - 1414
(1968)
34. Blumberg, J. B., Vetulani, J., Stawarz, R. J., Sulser,
F.
The Noradrenergic Cyclic AMP Generating System in The
Limbic Forebrain: Pharmacological Characterization And
Possible Role Of Limbic Noradrenergic Mechanisms In
The Mode Of Action Of Antipsychotic Drugs. Europ. J.
Pharmacol. 37, 357 - 366 (1976)
35. Bond, P. A., Jenner, F. A. and Sampson, G. A.
Daily Variations Of The Urine Content Of 3-methoxy-4-
hydroxyphenylglycol In Two Manic-Depressive Patients.
Psychol. Med. 2, 81 - 85 (1972)
36. Boulton, A. A., Milward, L.
Separation Detection And Quantitative Analysis Of Uri-
nary B-Phenylethylamine. J. Chromatogr. 57, 287 - 296
(1971)
37. Bourne, H. R., Bunney, W. E., Jr., Colburn, R. W.,
Davies, J. M., Davies, J. N., Shaw, D. M. and Coppen,
A. J.
Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, And 5-hydroxyin-
doleacetic Acid In Hindbrains Of Suicidal Patients.
Lancet 2, 805 (1968)
38. Bowers, M. B., Heninger, G. R., Gerbode, F. A.
Cerebrospinal Fluid, 5-hydroxyindoleacetic Acid And
Homovanillic Acid In Psychiatric Patients. Int. J.
Neuropharmacol. 8, 255 - 262 (1969)

39. Brown, G. and Reichlin, S.
Psychologic And Neural Regulation Of Growth Hormone Secretion. Psychosom. Med. 34, 45 - 61 (1972)
40. Buddecke, E.
Grundriß der Biochemie. Verlag de Gruyter, Berlin 1971
41. Bunney, W. E., Jr., Davies, J. M.
Norepinephrine In Depressive Reactions. Arch. Gen. Psychiat. 13, 483 (1965)
42. Bunney, W. E., Jr., Brodie, H. K. H., Murphy, D. L. and Goodwin, F. K.
Studies Of Alphy-methyl-para-tyrosine, L-Dopa, and L-Tryptophan In Depression And Mania. Am. J. Psychiatr. 127, 872 (1971)
43. Bunney, W. E., Jr., Murphy, D. L., Goodwin, F. K., Borge, G. F.
The "Switch Process" In Manic-Depressive Illness. Arch. Gen. Psychiatr. 27, 295 (1972)
44. Bunney, W. E., Jr., Murphy, D. E.
Strategies For The Systematic Study Of Neurotransmitter Receptor Function In Man. In: E. Usdin und W. E. Bunney (Herausg.): Pre- And Postsynaptic Receptors. Marcel Dekker Inc., New York 1975
45. Bunney, W. E. Jr., Post, R. M.
Catecholamine Agonist And Receptor Hypothesis Of Affective Illness - Paradoxical Drug Effects. In: Neuroregulators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), pp. 151 - 159, Oxford University Press, New York 1977
46. Butcher, L. L.
Nature And Mechanisms Of Cholinergic-Monoaminergic Interaction In The Brain. Life Sciences Vol. 21, No. 9, 1207 - 1226 (Nov. 1977)

47. Carlsson, A.

The Contribution Of Drug Research To Investigating
The Nature Of Endogenous Depression. *Pharmakopsych.* 9,
2 - 10 (1976)

48. Carman, J. S., Post, R. M., Buswell, R. and Goodwin,
F. K.

Negative Effects Of Melatonin On Depression. *Am. J.*
Psychiatry 133, 10, 1181 (1976)

49. Carroll, B. J., Martin, F. I. R., Davies, B.

Resistance To Suppression By Dexamethasone Of Plasma
11-OHCS Levels In Severe Depressive Illness. *Br. Med.*
J. 3, 285 - 287 (1968)

50. Carroll, B. J.

Monoamine Precursors In The Treatment Of Depression.
Clinic. Pharmacol. and Therapeutics 12, 743 - 761
(1971)

51. Carroll, B. J.

The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Functions,
Control Mechanisms And Methods Of Study. In: *Depressive
Illness: Some Research Studies* (eds. B. Davies, B. J.
Carroll, R. M. Mowbray), pp. 23 - 68, III, C. C.
Thomas, Springfield 1972

52. Carroll, B. J., Frazer, A., Schless, A. P. et al.

Cholinergic Reversal Of Manic Symptoms (Letter).
Lancet 1, 427 - 428 (1973)

53. Carroll, B. J., Curtis, G. C. and Mendels, J.

Cerebrospinal Fluid And Plasma Free Cortisol Concen-
trations In Depression. *Psychological Med.* 6,
235 - 244 (1976)

54. Carroll, B. J., Curtis, G. C. and Mendels, J.

Neuroendocrine Regulation In Depression, I. Limbic

System-Adrenocortical Dysfunction. Arch. Gen. Psychiatry 33, 1039 - 1044 (1976)

55. Carroll, B. J., Curtis, G. C. and Mendels, J.
Neuroendocrine Regulation In Depression, II. Discrimination Of Depressed From Non-Depressed Patients. Arch. Gen. Psychiatry 33, 1051 - 1058 (1976)
56. Carroll, B. J., Curtis, G. C., Davies, B. M., Mendels, J. and Sogerman, A. A.
Urinary Free Cortisol Excretion In Depression. Psychological Med. 6, 43 - 50 (1976)
57. Carroll, B. J.
Limbic System-Pituitary-Adrenal Cortex Regulation In Depression And Schizophrenia. Psychosom. Med. 38, 106 - 121 (1976)
58. Carroll, B. J.
Psychiatric Disorders And Steroids. In: Neuroregulators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), pp. 276 - 283, Oxford University Press, New York 1977
59. Carroll, B. J.
Neuroendocrine Procedures For The Diagnosis Of Depression. In: Depressive Disorders, Symposium Rome 1977, Chairman Prof. Dr. S. Garattini, Symposium Medica Hoechst 13, pp. 231 - 236, Schattauer Verlag, Stuttgart New York 1978
60. Caspar, R. C., Davis, J. M., Pandey, G. N., Garver, D. L. and Dekirmenjian, H.
Neuroendocrine And Amine Studies In Affective Illness. Psychoneuroendocrinology Vol. 2, 105 - 113 (1977)
61. Clement-Cormier, Y. C., Kebebian, I. W., Petzold, G. L. and Greengard, P.
Dopamine-Sensitive Adenylate Cyclase In Mammalian Brain: A Possible Site Of Action Of Antipsychotic Drugs.

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 71, 1113 (1974)

62. Clement-Cormier, Y. C., Parrish, R. G., Petzold, G. L., Kebebian, J. W., Greengard, P.

Characterization Of A Dopamine-Sensitive Adenylate Cyclase In The Rat Caudate Nucleus. J. Neurochem. 25, 143 - 149 (1975)

63. Cochran, E., Robins, E. and Grote, S.

Regional Serotonin Levels In Brain: A Comparison Of Depressive Suicides And Alcoholic Suicides With Controls. Biolog. Psychiatr. Vol 11, No 3 (1976)

64. Coppen, A., Shaw, D. M., Herzberg, B. and Maggs, R.
Tryptophan in The Treatment Of Depression. Lancet 2, 1178 (1967)

65. Coppen, A. and Shaw, D. M.

Biochemical Aspects Of Affective Disorders. Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmakol. 3, 36 (1970)

66. Coppen, A., Prange, A. J.

Abnormalities Of Indolamines In Affective Disorders. Arch. Gen. Psychiatr. 26, 474 (1972)

67. Coppen, A.

The Biochemistry Of Therapy-Resistant Depression, Contributions To Biochemistry. Pharmakopsychiat. 7, 85 - 87 (1974)

68. Costa, E., Gnegy, M. E. and Uzunov, P.

Regulation Of Dopamine Receptor Sensitivity By An Endogenous Protein Activator Or Adenylate Cyclase, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 297, 547 - 548 (1977)

69. Covenberg, W., Weissbach, H. and Udenfried, A.

Aromatic-C-Amino Acid Decarboxylase. J. Biol. Chem. 237, 89 - 93 (1962)

70. Coyle, I. T. and Snyder, S. H.
Catecholamine Uptake By Synaptosomes In Homogenates
Of Rat Brain: Stereospecificity In Different Areas. J.
Pharmacol. Exp. Ther. 170, 221 (1969)
71. Curzon, G.
Tryptophan Pyrrolase- A Biochemical Factor In Depres-
sive Illness? Br. J. Psychiat. 115, 1367 - 1374 (1969)
72. Davidson, J. R. T., McLeod, M. N., White, H. L. and
Raft, D.
Red Blood Cell Catechol-O-Methyltransferase And Response
To Imipramine In Unipolar Depressive Women. Am. J.
Psychiatry 133, 8, 952 (1976)
73. Davies, J. M.
Critique Of Single Amine Theories: Evidence Of A
Cholinergic Influence In The Major Mental Illnesses.
In: Biology Of The Major Psychoses (ed. by D. X. Freed-
man). Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., Vol. 54,
333 - 342, Raven Press, New York 1975
74. Davis, K. L., Hollister, L. E., Goodwin, F. K., Gordon,
E. K.
Neurotransmitter Metabolites In The Cerebrospinal Fluid
Of Man Following Physostigmine, Life Science, Vol. 21,
933 - 936 (1977)
75. Davis, K. L., Hollister, L. D., Berger, P. A.
Cholinergic Mechanisms In Neurological And Psychiatric
Disorders. In: Neuroregulators And Psychiatric Disor-
ders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), pp.
442 - 450, Oxford University Press, New York 1977
76. De Kloet, E. R., Van der Vies, J., De Wied, D.
The Site Of The Suppressive Action of Dexamethasone
On Pituitary-Adrenal-Activity. Endocrinology 94, 61
(1974)

77. Deleon-Jones, F., Maas, J. W., Dekirmenjian, H.
Diagnostic Subgroups Of Affective Disorders And Their
Urinary Excretion Of Catecholamine Metabolites. *Am.*
J. Psychiatry 132, 11, 1141 (1975)
78. Dencker, S. J., Malm, V. Roos, B. E. and Werdinius, B.
Acid Monoamine Metabolites Of Cerebrospinal Fluid In
Mental Depression And Mania. *J. Neurochem.* 13,
1545 - 1548 (1966)
79. Diez, J. A., Ward, W. G. and Summer, G. K.
Tryptophan Transport In Brain Synaptosomes: Effects
Of L-DOPA, *Brain Res.* 118, 534 - 539 (1976)
80. Dunner, D. L., Gershon, E. S., Goodwin, F. K., Murphy,
D. L., Bunney, W. E., Jr.
Excretion Of 17-hydroxycorticosteroids In Unipolar And
Bipolar Depressed Patients. *Arch. Gen. Psychiatr.* 26,
360 - 363 (1972)
81. Ebstein, R., Belmaker, R. H., Benbenisty, D., Rimon, R.
Electrophoretic Pattern Of Red Blood Cell Catechol-O-
Methyltransferase In Schizophrenia And Manic-Depressive
Illness. *Biol. Psychiatry*, Vol. 11, No. 5, 613 (1976)
82. Ehrensing, R. H., Kastin, A. J.
Melanocyte-Stimulating Hormone Release Inhibitory
Hormone As An Antidepressant. *Arch. Gen. Psychiatry* 30,
63 - 65 (1974)
83. Endo, M.
Plasma Growth Hormone Levels During Insulin Hypoglyce-
mia In Atypical Psychosis, *Folia endocr. jap.* 45,
1295 - 1296 (1970)
84. Endo, M., Endo, J., Nishikubo, M., Yamaguchi, T. and
Hatotani, N.
Endocrine Studies In Depression, Psychoneuroendocrino-
logy, Workshop Conf. Int. Psychoneuroendocrinology,
pp. 22 - 31, Mielken 1973 (Karger, Basel 1974)

85. Euler, U. S. von, Hilliarp, N. A.
Evidence For The Presence Of Noradrenaline In Submicroscopic Structure Of Adrenergic Neurons. *Nature (London)* 177, 44 (1956)
86. Euler, U. S. von, Lishajko, F. and Stjärne, L.
Catecholamines And Adenosine Triphosphate In Isolated Adrenergic Nerve Granules. *Acta physiol. scand.* 59, 495 (1963)
87. Evans, J. P. M., Grahame-Smith, D. G., Green, A. R. and Tordoff, A. F. C.
Electroconvulsive Shock Increases The Behavioural Responses Of Rats To Brain 5-Hydroxytryptamine Accumulation And Central Nervous System Stimulant Drugs. *Br. J. Pharmac.* 56, 193 - 199 (1976)
88. Everett, G. M., Toman, J. E. P.
Mode Of Action Of Rauwolfia Alkaloids And Motor Activity. In: *Biolog. Psychiatry* (ed. by J. E. Massermann), pp. 75 - 81 (1959), Grune & Stratton Inc., New York, London 1959
89. Fernstrom, J. D., Wurtman, R. J.
Brain Serotonin Content: Physiological Dependences On Plasma Tryptophan Levels, *Science* 173, 149 - 152 (1971)
90. Fischer, E., Heller, B. and Miro, A. H.
3-Phenylethylamine In Human Urine. *Arzneimittelforsch.* 18, 1486 (1968)
91. Fischer, E. and Heller, B.
Phenylethylamine As A Neurohumeral Agent In Brain. *Behav. Neuropsychiatry* 4, 8 - 11 (1972)
92. Fischer, E., Spatz, H., Heller, B., Reggiani, H.
Phenylethylamine Content Of Human Urine And Rat Brain, Its Alterations In Pathological Conditions And After

Drug Administrations. Experimentia 28, 307 - 308
(1972)

93. Fischer, E., Spatz, H., Fernandez-La Briola, R. S.,
Rodriquez-Casa Nova, M. and Spatz, N.
Quantitative Gas-Chromatographic Determination And
Infrared Spectrographic Identification Of Urinary
Phenylethylamine. Biol. Psychiatry 1, 161 - 165
(1973)
94. Fischer, E.
The Phenylethylamine Hypothesis Of Thymic Homeostasis.
Biol. Psychiatry 10 (6), 667 - 673 (Dec. 1975)
95. Flach, F. F. von, Draghi, V., S. C.
The Nature And Treatment Of Depression. John Wilney
& Sons, New York - London 1975
96. Fotherby, K., Ashcroft, G. W., Affleck, J. W., Forrest,
A. D.
Studies On Sodium Transfer And 5-Hydroxyindoles In
Affective Illness. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry
26, 71 - 73 (1963)
97. Friedman, S. and Kaufman, S.
3,4-Dihydroxyphenylethylamine-beta-Hydroxylase, Copper
Protein. J. Biol. Chem. 240, 552 - 554 (1965)
98. Fullerton, D. T., Wenzel, F. J., Lohrenz, F. N.,
Fahs, H.
Circadian Rhythm Of Adrenal Cortical Activity In
Depression. I. A Comparison Of Depressed Pat. With
Normal Subjects. Arch. Gen. Psychiatry 19, 674 (1968)
99. Fuxe, K. and Ungerstedt, U.
Histochemical, Biochemical And Functional Studies On
Central Monoamine Neurons After Acute And Chronic
Amphetamine Administration. In: Amphetamines And
Related Compounds (ed. by E. Costa and S. Garrattini),
pp. 257 - 288, Raven Press, New York 1970

100. Ganong, W. F.
Medizinische Physiologie. Springer Verlag, Berlin,
Heidelberg, New York 1971
101. Garelis, E., Lal, S. N. and Sorkes, T. L.
Monoamine Metabolites In Lumbar CSF: The Question Of
Their Origin In Relation To Clinical Studies. Brain.
Res. 79, 1 (1974)
102. Garfinkel, P. E., Warsch, J. H., Stancer, H. C.,
Sibony, D.
Total And Free Plasma Tryptophan Levels In Patients
With Affective Disorders. Arch. Gen. Psychiatry 33,
No. 12, 1462 - 1466 (1976)
103. Garver, D. J., Pandey, G. N., Dekirmenjian, H.,
Deleon-Jones, F.
Growth Hormone And Catecholamines In Affective Disease.
Am. J. Psychiatry 132, 11, 1149 - 1154 (1975)
104. Garver, D. L., Mengeveld, C., Davis, J. M.
Growth Hormon Responses And Central Aminergic Systems
In Affective Diseases. Psychopharmacol. Bull. 13,
No 1, 61 - 63 (1977)
105. Geffen, L. B. and Livett, B. G.
Synaptic vesicles in sympathetic neurons. Physiol.
Rev. 51, 98 (1971)
106. Gerner, R. H., Post, R. M., Spiegel, A. M. and
Murphy, D. L.
Effects Of Parathormone And Lithium Treatment On
Calcium And Mood In Depressed Patients. Biol.
Psychiatry, Vol. 12, No 1 (1977)
107. Gershon, Elliot, S., Jonas, Wulff, Z.
Erythrocyte Soluble Catechol-O-Methyl Transferase
Activity In Primary Affective Disorder. Arch. Gen.
Psychiatry 32, 1351 - 1356 (1975)

108. Gibbons, J. L.
Cortisol Secretion Rate In Depressive Illness. Arch.
Gen. Psychiatry 10, 572 (1964)
109. Gnodde, H. P. and Schuiling, G. A.
Involvement Of Catecholaminergic And Cholinergic
Mechanisms In The Pulsatile Release Of LH In The
Long-Term-Ovariectomized Rats, Neuroendocrinology
20, 212 - 223 (1976)
110. Gold, P. W., Goodwin, F. K., Wehr, T., Rebar, R. and
Sack, R.
Growth Hormone And Prolactin Response To Levodopa
In Affective Illness. Lancet, Dec 11, 1308 - 1309
(1976)
111. Gold, P. W. and Goodwin, F. K.
Neuroendocrine Responses To Levodopa In Affective
Illness. Lancet, May 7, 1007 (1977)
112. Gold, P. W. et al.
Pituitary Thyrotropin Response To Thyrotropin -
Releasing Hormone In Affective Illness: Relationship
To Spinal Fluid Amine Metabolites. Am. J. Psychiatry
134 (9), 1028 - 1031 (Sept. 1977)
113. Goldstein, M., Anagnostis, B., Freedman, L. S.,
Roffman, M., Ebstein, R. P., Park, D. H., Fuxe, K.
and Hökefeldt, T.
Charakterisation, Localisation And Regulation Of Ca-
techolamine Synthesizing Enzymes. Frontiers In Catech.
Res. 69 - 78, Pergamon Press 1973
114. Gottfries, C. G.
Paper Read At World Congress Of Psychiatry, Section
On Biological Psychiatry, Oct. 1974, Munich, Germany.
Zit. nach Goodwin, F. K. and Post, R. M., Studies Of
Amine Metabolites In Affective Illness And Schizo-
phrenia: A Comparative Analyses. In: Biology Of The
Major Psychoses (ed. by D. X. Freedman). Res. Publ.

Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., Vol. 54, pp. 299 - 332,
Raven Press, New York 1975

115. Goodwin, F. K., Murphy, D. L., Brodie, H. K. and
Bunney, W. E.

L-Dopa, Catecholamines And Behavior: Clinical And
Biochemical Study In Depressed Patients. Biol.
Psychiat. 2, 341 (1970)

116. Goodwin, F. K. and Post, R. M.

The Use Of Probenecid In High Doses For The Estima-
tion Of Central Turnover In Patients With Affective
Illness. In: Serotonin And Behavior (ed. by J. Bar-
chas And E. Usdin); Academic Press, New York 1972

117. Goodwin, F. K. and Sack, R. L.

Affective Disorders: The Catecholamine Hypothesis
Revisited. Frontiers In Catech. Res., 1157 - 1164
(1973)

118. Goodwin, F. K. and Bunney, W. E., Jr.

A Psychobiological Approach To Affective Illness.
Psychiatric Annals N. Y. 3, 19 - 53 (1973)

119. Goodwin, F. K. and Sack, R. L.

Central Dopamin Function In Affective Illness: Evi-
dence From Precursors Enzyme Inhibitors And Studies
Of Central Dopamine Turnover. In: Neuropsychopharma-
cology Of Monoamines And Their Regulatory Enzymes
(ed. by E. Usdin), Raven Press, New York 1974

120. Goodwin, F. K. and Post, R. M.

Studies Of Amine Metabolites In Affective Illness And
Schizophrenia: A Comparative Analysis. In: Biology
Of The Major Psychoses (ed. by D. X. Freedman) Res.
Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. Vol. 54, pp.
299 - 332, Raven Press, New York 1975 a

121. Goodwin, F. K., Post, R. M.

Cerebrospinal Fluid Amino Acid Metabolites In Affective Illness And Schizophrenia: Clinical And Pharmacological Studies. Psychopharmacol. Comm. 1, 641 - 653 (1975 b)

122. Goodwin, F. K. and Post, R. M.

Catecholamine, Metabolite Studies In The Affective Disorders: Issues Of Specificity And Significance. In: Neuroregulators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), Oxford University Press, New York 1977

123. Green, A. R., Grahame-Smith, D. G.

Effects Of Drugs On The Processes Regulating The Functional Activity Of Brain 5-Hydroxytryptamine. Nature 260, 437 - 491 (1976)

124. Green, A. R., Grahame-Smith, D. G.

Processes Regulating The Functional Activity of Brain 5-Hydroxytryptamine: Results Of Animal Experimentation And Their Relevance To The Understanding And Treatment Of Depression. Pharmacopsychiat. 11, 3 - 16 (1978)

125. Greenspan, K., Schildkraut, J. J. et al.

Catecholamine Metabolism In Affective Disorders III. J. Psychiat. Res. 7, 131 - 171 (1970)

126. Gross, H. A., Dunner, D. L., Lafleur, D., Meltzer, and Fieve, R. R.

Prostaglandin F In Patients With Primary Affective Disorders. Biol. Psychiat. Vol 12, No. 3, p. 347 (1977)

127. Grote, S. S., Moses, S. G., Robins, E., Hudgens, R. W., Croninger, A. B.

A Study Of Selected Catecholamine Metabolizing Enzymes: A Comparison Of Depressive Suicides And Alcoholic Suicides With Controls. J. Neurochem. 23, 791 - 802 (1974)

128. Halaris, A. E., Belenduik, K. T., Freedman, D. X.
Antidepressant Drugs Affect Dopamine Uptake. *Biochem. Pharmacol.* 24 (20), 1896 - 1897, 15 (Oct 1975)
129. Hammerschlag, R., Roberts, E.
Overview Of Chemical Transmission. In: *Basic Neurochemistry* (ed. by G. J. Siegel), Second Edition, Little Brown, Boston 1976
130. Hamon, M. and Glowinski, J.
Regulation Of Serotonin Synthesis. *Life Sci* 15, 1533 - 1548 (1974)
131. Hellmann, L., Nakada, F., Curtis, J., Weitzman, E. D., Kream, J., Roffwarg, H., Ellman, S., Fushukima, D. K., Gallagher, T. F.
Cortisol Is Secreted Episodically By Normal Man, *Endocrinol. Metab.* 30, 411 - 422 (1970)
132. Holinger, P. C., Klawans, H. L.
Reversal Of Tricyclic-Overdosage-Induced Central Anticholinergic Syndrome By Physostigmine. *Am. J. Psychiatry* 133, 9, 1018 (1976)
133. Hollister, L. E., Davis, K. L. and Berger, P. A.
Thyrotropin-Releasing Hormone And Psychiatric Disorders. In: *Neuroregulators And Psychiatric Disorders* (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), 250 - 257, Oxford University Press, New York 1977
134. Holtz, P.
Dopadecarboxylase. *Naturwissenschaften* 27, 724 (1939)
135. Iversen, L. L.
Neuronal And Extraneuronal Catecholamine Uptake Mechanisms. *Frontiers In Catech. Res.*, 403 - 408, Pergamon Press 1973

136. Iversen, L. L.
Dopamine Receptors In The Brain. Science 188, 1084 (1975)
137. Janowsky, D. S., Yousef, M. K. and Davies, J. M.
A Cholinergic-Adrenergic Hypothesis Of Mania And Depression. Lancet 2, 632 (1972)
138. Janowsky, D. S., Yousef, M. K., Davis, J. M., Sekerke, H. J.
Parasympathetic Suppression Of Manic Symptoms By Physostigmine. Arch. Gen. Psychiat. 28, 542 (1973)
139. Jenden, D. J.
Some Recent Developments In The Biochemical Pharmacology Of Cholinergic Systems. In: Neuroregulators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas) pp.425 - 433, Oxford University Press 1977
140. Johnstone, E. C., Marsh, W.
Acetylcholine Status And Response To Phenelzine In Depressed Patients. Lancet 1, 567 (1973)
141. Jones, M. T., Hillhouse, E. W., Burden, J.
Effect On Various Putative Neurotransmitters On The Secretion Of Corticotropin-Releasing Hormone From The Rat Hypothalamus In Vitro - A Model Of The Neurotransmitters Involved. J. Endocrinol. 69 (1), 1 - 10 (Apr. 1976)
142. Jones, F. D., Maas, J. W., Dekirmenjian, H., Fawcett, J. A.
Urinary Catecholamines During Behavioral Changes In A Patient With Manic-Depressive Cycles. Science 179, 300 - 302 (1973)
143. Jouvett, M.
Biogenic Amines And The States Of Sleep. Science 163, 32 (1969)

144. Jouvet, M.
Role Of Catecholamines In The Control Of The Sleep-Waking Cycle. *Frontiers In Catech. Res.*, 751 - 757, Pergamon Press 1973
145. Korf, J.
Locus Coeruleus, Noradrenalin Metabolism And Stress. In: *Catecholamines And Stress* (ed. by E. Usdin, R. Kvtnansky and I. J. Kopin), Pergamon Press Ltd. 1976
146. Kvtnansky, R., Gewirtz, G. P., Weise, V. K. and Kopin, I. J.
Enhanced Synthesis Of Adrenal Dopamine-beta-hydroxylase Induced By Repeated Immobilization in Rats. *Mol. Pharmacol.* 7, 81 - 86 (1970)
147. Lal, S., Tolis, G., Martin, J. B. et al.
Effect Of Clonidine On Growth Hormone, Prolactin, Luteinizing Hormone, Follicle Stimulating Hormone In The Serum Of Normal Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41, 827 (1975)
148. Langer, G., Heinze, G., Reim, B., Matussek, N.
Reduced Growth Hormone Responses To Amphetamine In "Endogenous" Depressive Patients, Studies In Normal, "Reactive" And "Endogenous" Depressive, Schizophrenic, And Chronic Alcoholic Subjects. *Arch. Gen. Psychiatry* Vol. 33, 1471 - 1475 (Dec. 1976)
149. Langer, G. and Sachar, E. J.
Diet And Growth-Hormone Response In Affective Illness (Letter), *Lancet* March 19, 652 (1977)
150. Leckman, J. F., Gershon, E. S., Nichols, A. S. Murphy, D. L.
Reduced MAO Activity In First Degree Relative Disorder, A Preliminary Report. *Arch. Gen. Psychiat.* 34, No 5, 601 - 606 (1977)

151. Leonard, B. E.
Drug Induced Changes In Brain Tyrosine Hydroxylase Activity In Vivo. *Neuropharmacology* 16 (1), 47 - 52 (Jan 1977)
152. Levitt, M., Spector, S., Sjoerdsma, A., and Udenfriend S.
Elucidation Of The Rate-Limiting Step In Norepinephrine Biosynthesis In The Perfused Guinea-Pig Heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 148, 1 - 8 (1965)
153. Lindvall, O., Bjorklund, A., Moore, R. Y., Stenevi, U.
Mesencephalic Dopamine Neurons Projecting To Neocortex. *Brain Res.* 91, 325 (1974)
154. Lipton, M. A., Prange, A. J., Jr., Nemeroff, C. B., Breese, G. R.
Thyrotropin-Releasing Hormone Central Effects In Man And Animals. In: *Neuroregulators And Psychiatric Disorders* (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), pp. 258 - 265, Oxford University Press, New York 1977
155. Lloyd, K. G., Farley, I. J., Deck, J. H. N., Hornykiewicz, O.
Serotonin And 5-Hydroxyindoleacetic Acid In Discrete Areas Of The Brainstem Of Suicide Victims And Control Patients, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 11, 387 - 397 (1974)
156. Loon, G. R.
Brain Dopamine Beta Hydroxylase Activity: Response To Stress, Tyrosine Hydroxylase Inhibition, Hypophysectomy And ACTH Administration (Inhibition). In: *Catecholamines And Stress* (ed. by E. Usdin, R. Kvetnansky and I. J. Kopin), Pergamon Press Ltd. 1976
157. Loosen, P. T., Prange, A. J., Jr., Wilson, I. C., Lara, P. P.
Pituitary Responses To Thyrotropin Releasing Hormone In Depressed Patients: A Review. *Pharmacology Biochem. and Behaviour*, Vol. 5, 1, 95 - 101, ANKHO International Inc. 1976

158. Loosen, P. T., Prange, A. J., Jr., Wilson, I. C.,
Lara, P. P. and Petius, C.
Thyroid Stimulating Hormone Response After Thyrotro-
pin Releasing Hormone In Depressed Schizophrenic And
Normal Women. *Psychoendocrinology* Vol 2, 137 - 148
(Pergamon Press, 1977)
159. Lovenberg, W.
Regulation of tyrosine hydroxylase activity. *Adv.
Biochem. Psychopharmacol.* 16, 461 - 464 (1977)
160. Maas, J. W. and Landis, D. H.
In Vivo Studies Of The Metabolism Of Norepinephrine
In The Central Nervous System. *J. Pharmacol. Exp.
Therap.* 163, 147 (1968)
161. Maas, J. W., Fawett, J., Dekirmenjian, H.
3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglycol (MHPG) Excretion In
Depressive States. *Arch. Gen. Psychiat.* 19, 129
(1968)
162. Maas, J. W., Dekirmenjian, H., Fawett, J.
Catecholamine Metabolism, Depression And Stress.
Nature (Lond.) 230, 330 (1971)
163. Maas, J. W., Fawett, H. Dekirmenjian, H.
Catecholamine Metabolism, Depressive Illness And
Drug Response. *Arch. Gen. Psychiat.* 26, 252 - 262
(1972)
164. Maas, J. W., Dekirmenjian, H.
Catecholamine Metabolite Excretion Following Intra-
ventricular Injection Of 6-OH-Dopamine. *Brain Res.*
41, 507 - 511 (1972)
165. Maas, J. W., Dekirmenjian, H., Jones, F.
The Identification Of Depressed Patients Who Have A
Disorder Of NE Metabolism And/Or Disposition.

Frontiers In Catech. Res. 1091 - 1096, Pergamon Press 1973

166. Maas, J. W.

Biogenic Amines And Depression, Biochemical And Pharmacological Separation Of Two Types Of Depression. Arch. Gen. Psychiatry 32, 1357 - 1361 (1975 a)

167. Maas, J. W.

Catecholamines And Depression: A Further Specification Of The Catecholamine Hypothesis Of The Affective Disorders. In: Catecholamines And Behaviour, Vol. 2 (ed. by A.J. Friedhoff), Plenum Publishing Corp., pp. 119 - 131, New York, NY, 1975 b

168. Maeda, K., Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S., Iwasaki, Y. and Imura, H.

Suppression By Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) Of Human Growth Hormone Release Induced By L-DOPA. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 408 (1975)

169. Maeda, K., Kato, Y., Ohgo, S., Chihara, K., Yoshimoto, Y., Yamaguchi, N., Kurumaru, S. and Imura, H.

Growth Hormone And Prolactin Release After Injection Of Thyrotropin-Releasing Hormone In Patients With Depression. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 501 (1975)

170. Mandell, A. J., Knapp, S. and Hsu, L. L.

Some Factors In The Regulation Of Central Serotonergic Synapses. Life Sci. 14, 1 - 17 (1974)

171. Mandell, A. J., Segal, D. S. and Kuczenski, R.

Metabolic Adaption To Antidepressant Drugs: Implications For Pathophysiology And Treatment In Psychiatry. In: Catecholamines And Behaviour, Vol. 2 (ed. by A. J. Friedhoff), 197 - 208, Plenum Publishing Corp., New York, NY, 1975

172. Markianos, E. S., Nyström, J., Reichel, H. and Matussek, N.
Serum Dopamin- β -Hydroxylase In Psychiatric Patients And Normals, Effect Of d-Amphetamine And Haloperidol. Psychopharmacology 50, 259 - 267 (1976)
173. Martin, J. B.
Neural Regulation Of Growth Hormone Secretion. N. Eng. J. Med. 288, 1384 - 1393 (1973)
174. Matussek, N. und Patschke, U.
Beziehung des Schlaf- und Wachrhythmus zum Noradrenalin- und Serotoningehaltes im Zentralnervensystem von Hamstern. Med. exp. 11, 81 (1963)
175. Matussek, N.
Neurobiologie Und Depression. Med. Mschr. 20, 109 (1966)
176. Matussek, N.
Die Catecholamin- und Serotoninhypothese der Depression. In: Das depressive Syndrom (Hrsg. H. Hippus, H. Selbach), Urban & Schwarzenberg, München 1969
177. Matussek, N., Benkert, O., Schneider, K., Otten, H. and Pohlmeier, H.
Wirkung eines Decarboxylasehemmers (Ro 4-4602) in Kombination mit L-DOPA auf gehemmte Depressionen. Arzneimittelforsch. 20, 934 (1970)
178. Matussek, N.
L-DOPA In The Treatment Of Depression. In: Advances in Neuropharmacology (eds. O. Vinar, Z. Votava, P. B. Bradley), pp. 111 - 119, North Holland Publishing Co., Amsterdam 1971
179. Matussek, N.
Clinical And Animal Experiments Concerning The Function Of Brain Catecholamines. Int. Pharmacopsychat. 6, 170 - 186 (1971)

180. Matussek, N.
Biochemie der Depression. J. Neural Transm. 33,
223 - 234 (1972)
181. Matussek, N., Ackenheil, M.
Catecholamine Metabolism Under Sleep Deprivation
Therapy Of Improved And Not Improved Depressed
Patients. Pharmakopsychat. 7, 108 - 114 (1974 a)
182. Matussek, N., Angst, J., Benkert, D. Gmür, M.,
Papousek, M., Rüther, E., Woggon, B.
The Effect Of L-5-Hydroxytryptophan Alone And In
Combination With A Decarboxylase Inhibitor (Ro-4-4602)
In Depressive Patients. Adv. Biochem. Psychopharm. 11,
399 (1974 b)
183. Matussek, N.
Therapie der Zykllothymie und ihre Beziehung zu den
biogenen Aminen. Therapiewoche, Heft 25, 2, 119,
3 - 6 (1975 a)
184. Matussek, N.
Reflections On Recent Contributions To Biochemistry
And Pharmacotherapy Of Affective Disorders. In:
New Dimensions In Psychiatry: A World View, pp. 100 -
111, Offprints From New Dimensions In Psychiatry:
A World View (ed. by Dr. S. Arieti), Wiley & Sons,
Inc. Copyright 1975 b
185. Matussek, N., Greil, W.
Biochemische Wirkungsmechanismen und Pharmakokinetik
von Psychopharmaka. Arzneimittelforsch. 25,
1178 - 1184 (1975 c)
186. Matussek, N.
Theoretische Grundlagen der Therapie mit Neuroleptika
und Antidepressiva. Med. Welt 27, 508 (1976)
187. Matussek, N., Römisch, P., Ackenheil, M.

MHPG Excretion During Sleep Deprivation In Endogenous Depression. Neuropsychobiology 3 (1), 23 - 29 (1977 a)

188. Matussek, N., Ackenheil, M., Hippus, H., Schröder, H.-Th., Schultes, H., Wasilewski, B.
Effect Of Clonidine On HGH Release In Psychiatric Patients And Controls. VI. Weltkongreß für Psychiatrie, Hawaii 1977 b
189. Mc Leod, W. R., Mc. Leod, M.
Indolamines And Cerebrospinal Fluid In Depressive Illness: Some Research Studies (ed. by B. M. Davies, B. J. Carroll and R. M. Mowbray), Thomas, Springfield, Illinois 1972
190. Mc Millen, B. A., Shore, P. A.
The relative functional availability of brain noradrenaline and dopamine storage pools. J. Pharm. Pharmacol. 29 (12), 780 - 781 (Dec 1977)
191. Meek, J. L. and Neff, N. H.
Is Cerebrospinal Fluid The Major Avenue For The Removal Of 5-Hydroxyindoleacetic Acid From The Brain? Neuropharmacologica 12, 497 - 499 (1973)
192. Mendels, J., Frazer, A. and Carroll, B. J.
Growth Hormone Response In Depression. Amer. J. Psychiat. 131, 1154 - 1155 (1974)
193. Mendels, J., Stinett, J. L., Burns, D. and Frazer, A.
Amine Precursors And Depression. Arch. Gen. Psychiatry 32, 22 (1975)
194. Mendels, J., Stern, S. and Frazier, A.
Biological Concepts Of Depression. In: Depression (ed. by Gallant, D. M. and Simpson, G. M.) Spectrum Publications, pp. 19 - 74, New York 1976

195. Mendlewicz, J., Linkowski, P., Brauman, H.
Growth Hormone And Prolactin Response To Levodopa In
Affective Illness. *Lancet*, March 19, 652 653 (1977)
196. Modestin, J. J., Hunger, R. B. and Schwartz, R. B.
Über die depressive Wirkung von Physostigmin. *Arch.
Psychiatr. Nervenkr.* 218, 67 - 77 (1973)
197. Modigh, K.
Electroconvulsive Shock And Postsynaptic Catechola-
mine Effects: Increased Psychomotor Stimulant Action
Of Apomorphine And Clonidine In Reserpine Pretreated
Mice By Repeated ECS. *Neur. Transmission* 36, 19 - 32
(1975)
198. Modigh, K.
Correlation Between Clinical Effects Of Various Anti-
depressant Treatments And Their Effects On Monoamin-
ergic Receptors In The Brain. Paper Read At The 10th
Congress Of The Collegium Internationale Neuro-Pharma-
cologicum, Quebec City, July 4 - 9, 1976
199. Molinoff, P. B., Brimijoin, S., Weinshilboum, R. and
Axelrod, J.
Neurally Mediates Increase In Dopamine-beta-Hydroxy-
lase Activity. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA* 66,
453 - 458 (1970)
200. Molinoff, P. B. and Orcutt, J. C.
Dopamine-Hydroxylase And The Regulation Of Catecholamine
Biosynthesis. *Frontiers In Catech. Res.*, pp. 195 - 200,
Pergamon Press 1973
201. Moller, S. E. et al.
Plasma Amino Acids As An Index For Subgroups In Manic-
Depressive Psychosis: Correlation To Effect Of Trypto-
phan. *Psychopharmacology* 49 (2), 205 - 213 (17. Sep.
1976)

202. Moore, K. E.
The Actions Of Amphetamine On Neurotransmitters: A
Brief Review. Biol. Psychiat. Vol 12, No 3, 451 (1977)
203. Mueller, G. P., Simpkins, J., Meites, J. and Moore,
K. E.
Differential Effects Of Dopamine Agonists And Halope-
ridol On Release Of Prolactin Thyroid Stimulating
Hormone, Growth Hormone And Luteinizing Hormone In
Rats. Neuroendocrinology 20, 121 - 135 (1976)
204. Mueller, P. S., Heninger, G. R. and Mc Donald, R. K.
Insulin Tolerance Test In Depression. Arch. Gen.
Psychiat. 21, 587 (1969)
205. Mueller, R. A. and Peng, T. C.
Effect Of Alterations In Serum Calcium On Adrenal
Tyrosine Hydroxylase Induction. In: Catecholamines
And Stress (eds. E. Usdin, R. Kvetnansky and I. J.
Kopin), Pergamon Press Ltd. 1976
206. Müller-Oerlinghausen, B.
Bedeutung der Pharmakokinetik für die Therapie mit
Antidepressiva. Pharmako-psychiat. 11, 55 - 62
(1978)
207. Murphy, D. and Weiss, R.
Reduced Monoamine Oxidase Activity In Blood Platelets
From Bipolar Depressed Patients. Am. J. Psychiat.
128, 1351 - 1357 (1972)
208. Murphy, D. L., Donnelly, C. and Moskowitz, J.
Catecholamine Receptor Function In Depressed Patients.
Am. J. Psychiatry 131, 1389 (1974)
209. Nathanson, J. A., Greenard, P.
Cyclic Nucleotides And Their Possible Relevance To
Disorders Of Nervous System Function. In: Neuroregu-
lators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D.
Hamburg, J. D. Barchas), pp. 455 - 463, Oxford
University Press, New York 1977

210. Neumayer, E., Riederer, P., Danielczyk, W., Seemann, D.
Biochemische Hirnbefunde bei endogener Depression.
Wien. Med. Wochenschr., 125, 344 - 349 (1975)
211. Nies, A., Robinson, D. S., Lamborn, K. R., Lampert, R. P.
Genetic Control Of Platelet And Plasma Monoamine Oxidase Activity, Arch. Gen. Psychiatr. 28, 834 - 838 (1973)
212. Oxenkrug, G. F.
Increase Of Serotonin Uptake By Blood Platelets In Relation To Predisposition, Onset And Course Of Manic-Depressive Psychosis. Unveröffentlichtes Manuskript
213. Palkovits, M., Brownsteint, M., Kizer, J. S., Saavedra, J. M., Kopin, I. J.
Effect Of Stress On Serotonin And Tryptophan-Hydroxylase Activity Of Brain Nuclei. In: Catecholamines And Stress (ed. by E. Usdin, R. Kvetnansky and I. J. Kopin), Pergamon Press Ltd. 1976
214. Papeschi, R. and Mc Clure, D. J.
Homovanillic Acid And 5-Hydroxyindoleacetic Acid In Cerebrospinal Fluid Of Depressed Patients. Arch. Gen. Psychiatry 25, 354 - 358 (1971)
215. Pare, C. M. B., Yeung, D. P. H.
5-Hydroxytryptamine, Noradrenaline, And Dopamine In Brainstem, Hypothalamus, And Caudate Nucleus Of Controls And Of Patients Committing Suicide By Coal-Gas Poisoning. Lancet 2, 133 - 135 (1969)
216. Peet, M., Moody, J. P., Worall, E. P., Walker, P. and Naylor, G. J.
Plasma Tryptophan Concentrations In Depressive Illness And Mania. Br. J. Psychiatry 128, 255 - 258 (1976)

217. Perez-Reyes, M.

Differences In The Capacity Of The Sympathetic And Endocrine Systems Of Depressed Patients To React To A Physiological Stress. In: Recent Advances In The Psychobiology Of The Depressive Illnesses. Government Printing Office, Washington 1972

218. Perris, C.

A Study Of Cycloid Psychoses. Acta Psychiat. Scand. Supplementum 252, Munksgward Copenhagen 1974

219. Perry, E. K., Perry, R. H.

Brain Biochemistry In Endogenous Depression: Autopsy Findings Of Gabergic And Cholinergic Deficits. Unver-öffentlichte Arbeit 1977

220. Piper, W.

Innere Medizin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1974

221. Post, R. M., Gordon, E. K., Goodwin, F. K., Bunney, W. E., Jr.

Central Norepinephrine Metabolism In Depressed Patients: 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenyl-Glycol In The Cerebrospinal Fluid. Science 179, 1002 - 1003 (1973)

222. Post, R. M. and Goodwin, F. K.

Studies Of Cerebrospinal Fluid Amine Metabolites In Depressed Patients: Conceptual Problems And Theoretical Implications. In: Psychobiology Of Depression (ed. by J. Mendels), Spectrum, Publ., New York 1975

223. Post, R. M., Stoddard, F. J., Gillin, C. G.

Alterations In Motor Activity, Sleep, And Biochemistry In A Cycling Manic-Depressive Patient. Arch. Gen. Psychiatry 34, 470 - 477 (1977)

224. Praag, H. M. van, Leijnse, B.

Die Bedeutung der Monoaminoxidasehemmung als anti-

depressives Prinzip I. Psychopharmacologia 4, 1 (1963)

225. Praag, H. M. van

Antidepressants, Catecholamines And 5-Hydroxyindoles, Trends Towards A More Specific Research In The Field Of Antidepressants. Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.) 70, 219 (1967)

226. Praag, H. M. van, Korf, J., Puite, J.

5-Hydroxyindole Levels In The CSF Of Depressive Patients Treated With Probenicid. Nature. 225, 1259 (1970 a)

227. Praag, H. M. van

Indolamines And The Central Nervous System. Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia 73, 9 - 36 (1970 b)

228. Praag, H. M. van, Korf, J.

A Pilot Study Of Some Kinetic Aspects Of The Metabolism Of 5-Hydroxytryptamine In Depression. Biol. Psychol. 3, 105 - 112 (1971 a)

229. Praag, H. M. van, and Korf, J.

Endogenous Depressions With And Without Disturbances In The 5-Hydroxytryptamine Metabolism: A Biochemical Classification. Psychopharmacologia 19, 148 (1971 b)

230. Praag, H. M. van, Korf, J.

Retarded Depression And The Dopamine Metabolism. Psychopharmacologia (Berlin) 19, 199 (1971 c)

231. Praag, H. M. van, Korf, J., and Schut, D.

Cerebral Monoamines And Depression. Arch. Gen. Psychiatr. 28, 827 - 831 (1973)

232. Praag, H. M. van, Korf, J.

Central Monoamine Deficiency In Depression: Causative Or Secondary Phenomena. Pharmakopsych. 8, 322 - 326 (1975)

233. Praag, H. M. van
New Evidence Of Serotonin-Deficient Depressions.
Neuropsychobiology 3, 56 - 63 (1977 a)
234. Praag, H. M. van
Significance Of Biochemical Parameters In The Diagnosis, Treatment, And Prevention Of Depressive Disorders. Biol. Psychiatry Vol. 12, No. 1 (1977 b)
235. Praag, H. M. van
Indolamines In Depression. In: Neuroregulators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), pp. 163 - 175, Oxford University Press, New York 1977 c
236. Prange, A. J., Jr.
The Pharmacology And Biochemistry Of Depression.
Dis. Nerv. Syst. 25, 217 - 221 (1964)
237. Prange, A. J., Wilson, I. C., Rabon, A. M. et al.
Enhancement Of Imipramine Antidepressant Activity By Thyroid Hormone. Am. J. Psychiat. 126 - 457 (1969)
238. Prange, A. J., Lipton, M. A., Nemeroff, C. B. and Wilson, J. C.
The Role Of Hormones In Depression. Life Sci. Vol. 20, pp. 1305 - 1318 (1977)
239. Randrup, A., Munkvald, J. et al.
Mania, Depression And Brain Dopamine. In: Current Developments In Psychopharmacology, Vol. 2, Spectrum Publications Inc., New York 1975
240. Robins, E.
Biogenic Amines And Enzymes In Regions Of The Human Brain: Studies In Brains Of Manic Depressives, Chronic Alcoholics, And Controls. In: Neuroregulators and Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg,

J. D. Barchas), pp. 129 - 134, Oxford University Press, New York 1977

241. Robinson, D. S., Davies, J. M., Nies, A.
Relation Of Sex And Aging To Monoamine Oxidase Activity Of Human Brain, Plasma And Platelets. Arch. Gen. Psychiat. 24, 436 (1971)
242. Roffman, M., Kling, A., Cassens, G., Orsulak, P. J., Reigle, T. G., Schildkraut, J. J.
The Effect Of Acute And Chronic Administration Of Tricyclic Antidepressants On MHPG-SO₄ In Rat Brain. Comm. Psychopharmacol. 1, 195 - 206 (1977)
243. Roos, B. E., and Sjostrom, R.
5-Hydroxyindoleacetic (And Homovanilic Acid) Levels In Patients With Manic-depressive Psychosis. Pharmacol. Clin. 1, 153 - 155 (1969)
244. Roos, B. E.
CSF Metabolites And Psychopathology, Presented At The College Of Neuropsychopharmacology, Las Vegas, Nevada, Jan. 18 - 22, 1972. Zit. nach Goodwin, F. K. and Post, R. M., Studies Of Amine Metabolites In Affective Illness And In Schizophrenia. A Comparative Analysis. In: Biology Of The Major Psychoses. D. X. Freedman, Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. Vol. 54, Raven Press, New York 1975
245. Roth, M.
The Classification Of Affective Disorders. Pharmacopsychiat. 11, 27 - 42 (1978)
246. Rubin, R. T. and Mandell, A. J.
Adrenal Cortical Activity In Pathological Emotional States, A Review. Am. J. Psychiat. 123, 387 - 400
247. Sabelli, H. C. and Mosnaim, A. D.
Phenylalethylamine Hypothesis Of Affective Behavior.

Am. J. Psychiat. 131, 695 - 699 (1974)

248. Sachar, E. J.

Corticosteroids In Depressive Illness II. A Longitudinal Psychoendocrine Study. Arch. Gen. Psychiat. 17, 554 (1967)

249. Sachar, E. J., Hellman, L., Fukushima, D. K. and Gallagher, T. F.

Cortisol Production In Depressive Illness. A Clinical And Biochemical Clarification. Arch. Gen. Psychiat. 23, 289 (1970)

250. Sachar, E. J., Finckelstein, J., Hellman, L.

Growth Hormone Responses In Depressive Illness I. Response To Insulin Tolerance-Test. Arch. Gen. Psychiat. 25, 263 - 269 (1971)

251. Sachar, E. J., Frantz, A. G., Altman, N., Sassin, J.

Growth Hormone And Prolactin In Unipolar And Bipolar Depressed Patients: Responses To Hypoglycemia And L-Dopa. Am J. Psychiat. 130, 1362 - 1366 (1973 a)

252. Sachar, E. J., Hellman, L., Roffwarg, H. P., Halpern, F. X., Fukushima, D. K., Gallagher, T. F.

Disrupted 24-Hour Patterns Of Cortisol Secretion In Psychotic Depression. Arch. Gen. Psychiat. 28, 19 - 24 (1973 b)

253. Sachar, E. J., Halpern, F. S., Rosenfeld, R. S., Gallagher, T. F., Hellmann, L.

Plasma And Urinary Testosterone Levels In Depressed Men. Arch. Gen. Psychiat. 28, 15 (1973 c)

254. Sachar, J.

A Letter. Am. J. Psychiat. 131, 608 (1974)

255. Sachar, E. J.

Endocrine Function In Affective Disorders. In: Factors In Depression (ed. by N. S. Kline), Raven Press, New York 1974

256. Sachar, E. J.

Neuroendocrine Abnormalities In Depressive Illness, 'Topics In Psychoendocrinology (ed. by Sachar, E. J.), Grune & Stratton Inc., New York, San Francisco, London 1975

257. Sachar, E. J.

Endocrine Factors In Depressive Illness. In: The Nature And Treatment Of Depression (hrsg. von F. F. Flach, S. C. von Draghi), John Wiley & Sons, pp. 397 - 411, New York, London 1975

258. Sachar, E. J.

A Neuroendocrine Strategy In The Psychobiological Study Of Depressive Illness. In: Psychobiology Of Depression (ed. by J. Mendels), Spectrum Publication, New York 1975

259. Sachar, E. J., Roffwarg, H. P., Altman and Sassin, J.

Neuroendocrine Studies Of Depressive Illness. Pharmacopsych. 9, 11 - 17 (1976)

260. Sack, R. L. and Goodwin, F. K.

Inhibition Of Dopamine-Beta-Hydroxylase In Manic Patients. A Clinical Trial With Fusaric Acid. Arch. Gen. Psychiat. 31, 649 - 654 (1974)

261. Sanghvi, J. and Gershon, S.

Effects Of Acute And Chronic Iprindole On Serotonin Turnover In Mouse Brain. Biochem. Pharmacol. 24, 2103 - 2104 (1975)

262. Schacht, U., Leven, M.

Synaptosomes And Brain Slices As An Vitro Model For The Characterization Of Antidepressant Drugs.

In: Depressive Disorders. Symposium Rome 1977,
Chairman Prof. Dr. S. Garattini, Symposium Medica
Hoechst 13, pp. 17 - 35, Schattauer Verlag, Stuttgart,
New York 1978

263. Schanberg, S. M., Schildkraut, J. J.

Metabolism Of Normetanephrine- H^3 In Rat Brain -
Identification Of Conjugated 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol As The Major Metabolite. Biochem. Pharmacol. 17, 247 - 254 (1968)

264. Schaub, C.

Régulation Nerveuse De La Sécrétion Hypophyso-Somatotrope. Neuro-Chirurgie 23 (2), 111 - 122 (Jul. 1977)

265. Schildkraut, J. J.

The Catecholamine Hypothesis Of Affective Disorders:
A Review Of Supporting Evidence. Am. J. Psychiatr. 122, 509 - 518 (1965)

266. Schildkraut, J. J., Kety, S. S.

Biogenic Amines And Emotion. Science 156, 21 (1967)

267. Schildkraut, J. J.

Norepinephrine Metabolites As Biochemical Criteria
For Classifying Depressive Disorders And Predicting
Responses To Treatment, Preliminary Findings. Amer. J. Psychiatr. 130, 695 (1973)

268. Schildkraut, J. J., Keeler, B. A., Papousek, M.,
Hartmann, E.

MHPG Excretion In Depressive Disorders: Relation
To Clinical Subtypes And Desynchronized Sleep.
Science 181, 762 (1973)

269. Schildkraut, J. J.

Catecholamine Metabolism And Affective Disorders:
Studies Of MHPG Excretion. Frontiers In Catech. Res.
1165 - 1171, Pergamon Press 1973

270. Schildkraut, J. J.
Biochemical Criteria For Classifying Depressive Disorders And Predicting Responses To Pharmacotherapy: Preliminary Findings From Studies Of Norepinephrine Metabolism. *Pharmakopsychiat.* 7, 98 - 107 (1974)
271. Schildkraut, J. J. et al.
Recent Studies Of The Role Of Catecholamines In The Pathophysiology And Classification Of Depressive Disorders. In: *Neuroregulators And Psychiatric Disorders* (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), pp. 122 - 128, Oxford University Press, New York 1977
272. Schilkut, R., Chandra, O., Osswald, H., Rüther, E., Baarfüsser, B., Matussek, N.
Growth Hormone Release During Sleep And With Thermal Stimulation In Depressed Patients. *Neuropsychobiology* 1, 70 - 79 (1975)
273. Schultz, J.
Psychoactive Drug Effects On A System Which Generates Cyclic AMP In Brain. *Nature* 261, 417 - 418 (1976)
274. Shaw, D. M., Campis, F. E. and Eccleston, E. G.
5-Hydroxytryptamine In The Hind-Brain Of Depressive Suicides. *Brit. J. Psychiat.* 113, 1407 - 1411 (1967)
275. Shaw, D. M. et al.
3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglycol In Depression. *Psychol. Med.* 3, 333 - 336 (1973)
276. Shen, J. T. and Ganong, W. F.
Effect Of Variations In Pituitary-Adrenal Activity On Dopamin- β -Hydroxylase. *Neuroendocrinology* 20, 311 - 318 (1976)
277. Shopsin, B., Wilk, S., Gershon, S., Roffman, M. and Goldstein, M.

Collaborative Psychopharmacologic Studies Exploring Catecholamine Metabolism In Psychiatric Disorders. Frontiers In Catech. Res. 1173 - 1179, Pergamon Press 1973

278. Shopsin, B., Wilk, S., Gershon, S., Davis, K. and Suhl, M.

Cerebrospinal Fluid MHPG: An Assessment Of Norepinephrine Metabolism In Affective Disorders. Arch. Gen. Psychiatr. 28, 230 - 233 (1973)

279. Shopsin, B., Gershon, S., Goldstein, M., Friedman, E., Wilk, S.

Use Of Synthesis Inhibitors In Defining A Role For Biogenic Amines During Imipramine Treatment In Depressed Patients. Psychopharmacol. Comm 1 (2), 239 - 249 (1975)

280. Shopsin, B., Friedman, E., Gershon, S.

Parachlorophenylalanine Reversal Of Tranylpromine Effects In Depressed Patients. Arch. Gen. Psychiatr. 33 (7), 811 - 819 (Jul 1976)

281. Siegel, G. J., Albers, R. W.

Basic Neurochemistry, Second Edition. Little Brown, Boston

282. Skolnick, P. and Daly, J. W.

Interaction Of Clonidine With Pre- And Post-Synaptic Adrenergic Receptors Of Rat Brain: Effects On Cyclic AMP-Generating-Systems. European J. Pharmacol. 39, 11 - 21 (1976)

283. Smythe, G. A., Lazarus, L.

Suppression Of HGH Secretion By Melatonin And Cyproheptadine. J. Clin. Invest. 54, 116 - 121 (1974)

284. Snyder, S. H.

Catecholamines, Serotonin And Histamine. In: Basic Neurochemistry (ed. by Siegel, G. J. et al.), Second Ed., Little Brown, Boston 1976

285. Spatz, H., Heller, B., Nachon, M., Fischer, E.
Effects Of D-Phenylalanine On The Clinic Picture
And Phenethylaminuria In Depression. Biol. Psychiatry
10, 235 - 239 (1975)
286. Starke, K.
Regulation To Catecholamine Release: α -Receptor Media-
ted Feed-Back Control In Periphal And Central Neurones.
Frontiers In Catech. Res. 561 - 565, Pergamon Press
1973
287. Starke, K., Taube, H. D., Borowski, E.
Pre- And Postsynaptic Receptors In Catecholaminergic
Transmission. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.
297, 543 - 544 (1977)
288. Stjärne, L.
Mechanisms Of Catecholamine Secretion Dual Feedback
Control Of Sympathetic Neurotransmitter Secretion,
Role Of Calcium. Frontiers In Catech. Res. 491 - 496,
Pergamon Press 1973
289. Stokes, P. E.
Studies On The Control Of Adrenocortical Function In
Depression. In: Recent Advances In The Psychobiology
Of Depressive Illness' (ed. by T. A. Williams, M. M.
Katz, J. A. Shield), p. 389, US Govt. Printing Office,
Washington DC 1972
290. Subrahmanyam, S.
Role Of Biogenic Amines In Certain Pathological Con-
ditions. Brain Res. 87, 355 - 362 (1975)
291. Sulser, F. and Sanders-Bush, E.
Effect Of Drugs On Amines In The CNS. Annu. Rev.
Pharmacol. 11, 209 (1971)
292. Sulser, F.
Functional Aspects Of The Norepinephrine Receptor
Coupled Adenylate Cyclase System In The Limbic Forebrain
And Its Modification By Drugs Which Precipitate Or Alle-
viate Depression: Molecular Approaches To An Understanding
Of Affective Disorders. Pharmakopsychiat. 11, 43 - 52 (1978)

293. Svensson, T. H., Bunney, B. S. and Aghajanian, G. K.
Inhibition Of Both Noradrenergic And Serotonergic
Neurons In Brain By The α -Adrenergic Agonist Cloni-
dine. Brain Res. 92, 291 - 306 (1975)
294. Takahashi, Y., Kipnis, D. M., Daughday, W. H.
Growth Hormone Secretion During Sleep. J. Clin. In-
vest. 47, 2079 (1968)
295. Tamminga, C. et al.
Depression Associated With Oral Choline (Letter).
Lancet 2 (7991), 905 (Oct. 1976)
296. Taube, S. L.
Urinary 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol And Psychiatric
Diagnosis. Am. J. Psychiatry 135: 1, 78 - 82 (Jan.
1978)
297. Thierry, A. M., Stinus, L., Blanc, G., Glowinski, J.
Some Evidence For The Existence Of Dopaminergic Neu-
rons In The Rat Cortex. Brain Res. 50, 230 (1973)
298. Tyrer, P.
Towards Rational Therapy With Monoamine Oxidase Inhi-
bitors. Br. J. Psychiatry 128, 354 - 360 (1976)
299. Ungerstedt, U.
Stereotaxic Mapping Of The Monoamine Pathways In The
Rat Brain. Acta physiol. scand. 367 (Suppl.), 1 (1971)
300. Veisfeld, I. L., Vasiljiev, V. N., Iljicheva, R. R.
Relationship Of Catecholamines, Histamine And Seroto-
nin In Men Under Different Kinds Of Stress. In: Cate-
cholamines And Stress (ed. by E. Usdin, R. Kvetnansky
and I. J. Kopin. Pergamon Press Ltd. 1976
301. Vetulani, J., Stawarz, R. J., Dingel, J. V. and
Sulser, F.

A Possible Common Mechanism Of Action Of Antidepressant Treatments. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 293, 109 - 114 (1976)

302. Vetulani, J.

Role Of Cyclic Nucleotides In Receptor Mechanisms. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 297, S 45 - S 46 (1977)

303. Walinder, J., Skott, A., Carlsson, A., Nagy, A., Roos, B.-E.

Potentialiation Of The Antidepressant Action Of Clo-mipranine By Tryptophan. Arch. Gen. Psychiatry 33, 1384 - 1389 (1976)

304. Wang, Y. C., Ghanshyam, N. P., Mendels, J. and Frazer, A.

Platelet Adenylate Cyclase Responses In Depression. . Implications For A Receptor Defect. Psychopharmacologia (Berl.) 36, 291 - 300 (1974)

305. Watson, S. J. and Madden, N. J.

Melatonin And Other Pineal Substances: Psychiatric And Neurological Implications. In: Neuroregulators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), pp. 193 - 199, Oxford University Press, New York 1977

306. Weiner, N.

Regulation of norepinephrine biosynthesis. Ann. Rev. Pharmacol. 10, 273 (1970)

307. Wheatley, D.

Potentiation Of Amitriptyline By Thyroid Hormone. Arch. Gen. Psychiat. 26, 229 - 233 (1972)

308. White, H. L., McLeod, M. N., Davidson, J. R. T.

Catechol-O-Methyltransferase In Red Blood Cells Of Schizophrenic, Depressed And Normal Human Subjects. Br. J. Psychiatry 128, 184 - 187 (1976)

309. Whybrow, P. C., Mendels, J.
Toward A Biology Of Depression: Some Suggestions From
Neurophysiology. Am. J. Psychiat. 125, 1491 - 1500
(1969 a)
310. Whybrow, P. C., Treadway, C.
Mental Changes Accompanying Thyroid Gland Dysfunction.
Arch. Gen. Psychiat. 20, 48 - 63 (1969 b)
311. Wilk, S., Shopsin, B., Gershon, S., and Suhl, M.
Cerebrospinal Fluid Levels Of MHPG In Affective
Disorders. Nature 235, 440 441 (1972)
312. Wilk, S., and Watson, E.
VMA In Spinal Fluid: Evaluation Of Pathways Of Cere-
bral Catecholamine Metabolism In Man. In: Frontiers
In Catecholamine Res., 1067 - 1069, Pergamon Press,
New York 1974
313. Wirz-Justice, A., Pühringer, W., Hole, G., Menzi, R.
Monoamine Oxidase And Free Tryptophan In Human Plasma:
Normal Variations And Their Implications For Bioche-
mical Research In Affective Disorders. Pharmako-
psychiat. 8, 310 - 317 (1975)
314. Wirz-Justice, A.
Theoretical And Therapeutic Potential Of Indolamine
Precursors. Neuropsychobiology 3, 199 - 233 (1977)
315. Wirz-Justice, A., Pühringer, W.
Increased Platelet Serotonin In Bipolar Depression
And Hypomania. J. Neural. Transmission 42, 55 - 62
(1978)
316. Wurtman, R. J.
Catecholamines. New England J. Med., Vol. 273, No. 12,
637 - 646 (1965)
317. Wurtman, R. J., Cohen, E. L., Fernstrom, J. D.

Control Of Brain Neurotransmitter Synthesis By Precursor Availability And Food Consumption. In: Neuroregulators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas, pp. 103 - 121, Oxford University Press, New York 1977

313. Wyatt, R. J. et al.

B-Phenylethylamine And The Neuropsychiatric Disturbance. In: Neuroregulators And Psychiatric Disorders (ed. by E. Usdin, D. Hamburg, J. D. Barchas), pp. 31 - 45, Oxford University Press, New York 1977

319. Zacur, H. A., Foster, G. V., and Tyson, J. E.

Multifactorial Regulation Of Prolactin Secretion. Lancet Feb. 21, 410 - 413 (1976)

320. Zerssen, D. von

Psychotropic Action Of Hormones, 195, Spectrum Publication, Inc., New York 1976

LEBENS LAUF

Am 29. 8. 1949 wurde ich als Sohn von Ernst Bremer, von Beruf Bauingenieur, und von Elfriede Bremer, geb. Pollerbeck, von Beruf Hausfrau, in Bottrop geboren. Nach 5-jähriger Volksschulzeit besuchte ich für 9 Jahre das Städtische Jungengymnasium in Bottrop, wo ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig wählte. Nach dem Abitur, 1969, studierte ich in Bochum Medizin; nach erfolgreich bestandem Physikum wechselte ich für 1 Semester an die Gesamthochschule Essen und kam 1973 für die restlichen Semester bis zum Staatsexamen an die Technische Universität München. Im Dezember 1975 bestand ich das Staatsexamen mit der Note "sehr gut".

Meine Medizinal-Assistentenzeit verbrachte ich auf der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach, auf der chirurgischen Abteilung des Marienhospitals in Bottrop und auf der psychiatrischen Abteilung der Klinik des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München. Anschließend war ich bis Jahresende 1977 für acht Monate als Stipendiat am gleichen Max-Planck-Institut tätig.

